

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

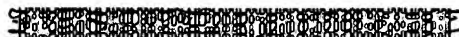
Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001年6月7日 (07.06.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/40192 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 217/26,  
401/12, 405/12, 413/12, 413/14, A61K 31/472, 31/4725,  
A61P 3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 29/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/08464

(22) 国際出願日: 2000年11月29日 (29.11.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

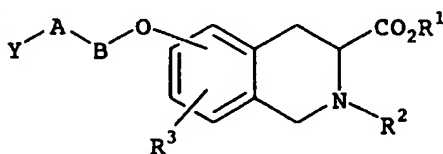
(30) 優先権データ:  
特願平11-345543 1999年12月3日 (03.12.1999) JP  
特願平2000-295108  
2000年9月27日 (27.09.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 京都薬  
品工業株式会社 (KYOTO PHARMACEUTICAL IN-  
DUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒604-8444 京都府京都市  
中京区西ノ京月輪町38番地 Kyoto (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松井 博 (MAT-  
SUI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒631-0074 奈良県奈良市三松3  
丁目14番4号 Nara (JP). 小林英夫 (KOBAYASHI, Hideo)  
[JP/JP]; 〒616-8075 京都府京都市右京区太秦安井柳  
通町4-1 ウイズ101号室 Kyoto (JP). 小豆澤智 (AZUK-  
IZAWA, Satoru) [JP/JP]; 〒601-8213 京都府京都市南  
区久世中久世町2丁目128番地1 ベルメゾンYS303号  
室 Kyoto (JP). 笠井正恭 (KASAI, Masayasu) [JP/JP]; 〒639-1134 奈良県大和郡山市柳町556番地 ヴィルヌー  
ブ大和郡山201号 Nara (JP). 吉見彰久 (YOSHIMI, Aki-  
hisa) [JP/JP]; 〒569-0056 大阪府高槻市城南町1丁目23  
番1号 Osaka (JP). 白波瀬弘明 (SHIRAHASE, Hiroaki)  
[JP/JP]; 〒617-0814 京都府長岡京市今里川原38番地  
の35 Kyoto (JP).(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0046  
大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 湯木ビル  
Osaka (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT,  
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:  
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND SALTS THEREOF AND MEDICINAL USE OF THE SAME

(54) 発明の名称: 新規ヘテロ環化合物とその塩、およびそれらの医薬用途



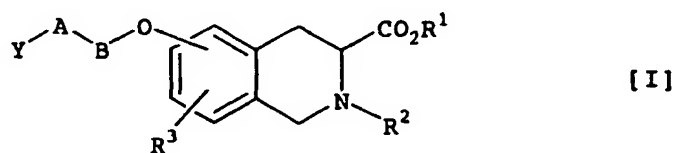
[ I ]

(57) Abstract: Heterocyclic compounds  
represented by the following general formula  
[I] and pharmaceutically acceptable salts  
thereof: wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen  
or lower alkyl; R<sup>2</sup> represents hydrogen,  
optionally substituted alkyl, etc.; R<sup>3</sup>  
represents hydrogen, lower alkyl, etc.; A  
represents a single bond or >N-R<sup>3</sup> (whereinR<sup>3</sup> represents hydrogen or lower alkyl); B represents lower alkylene; and Y represents optionally substituted aryl, etc. Because of  
having the effects of lowering blood glucose level, lowering blood lipid level, ameliorating insulin resistance and activating PPAR,  
these compounds are useful as hypoglycemics, hypolipidemics, insulin resistance-ameliorating agents, remedies for diabetes,  
remedies for complication of diabetes, agents of ameliorating impaired glucose tolerance, antiarteriosclerosis agents, antiobestic  
agents, anti-inflammatory agents, preventives and remedies for PPAR-mediated diseases and preventives and remedies for X  
syndrome.

[続薬有]

(57) 要約:

一般式[I]



(式中、 $R^1$ は水素原子または低級アルキル、 $R^2$ は水素原子、置換基を有しているもよいアルキルなど、 $R^3$ は水素原子、低級アルキルなど、Aは単結合または $>N-R^5$  (式中、 $R^5$ は水素原子または低級アルキルを示す)、Bは低級アルキレン、Yは置換基を有しているもよいアリールなどを示す) で表されるヘテロ環化合物およびその医薬上許容される塩は、血糖低下作用、血中脂質低下作用、インスリン抵抗性改善作用およびPPAR活性化作用を有し、抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改善剤、糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、PPAR媒介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤として有用である。



## 明細書

### 新規ヘテロ環化合物とその塩、およびそれらの医薬用途

#### 技術分野

本発明は、血糖低下作用、血中脂質低下作用、インスリン抵抗性改善作用およびPPAR（ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体）活性化作用を有する、新規ヘテロ環化合物およびその医薬上許容される塩に関する。また、本発明は、上記新規ヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物に関する。さらに、本発明は、上記新規ヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる、抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改善剤、糖尿病治療薬、抗糖尿病合併症剤（即ち、糖尿病合併症治療薬）、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、PPAR媒介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤に関する。

#### 背景技術

糖尿病の治療剤としては、腸管からの糖吸収および肝からの糖放出の抑制作用を主作用とするビグアナイド系化合物、インスリン分泌促進作用を主作用とするスルホニルウレア系化合物およびインスリン等が用いられてきた。しかしながら、ビグアナイド系化合物は、乳酸アシドーシスを引き起こし、スルホニルウレア系化合物は、強力な血糖低下作用のため、しばしば重篤な低血糖を引き起こす等、使用にあたっては十分な注意が必要である。近年、これらの欠点のない糖尿病治療剤の研究や開発が盛んに行われ、インスリン抵抗性改善作用を有する種々の化合物が見出されてきている。

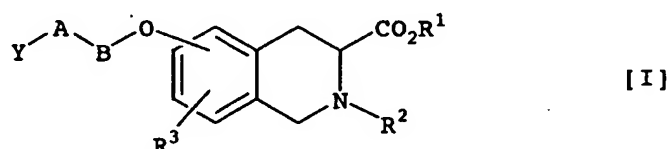
インスリン抵抗性は、インスリン分泌低下と共に、インスリン非依存型抵抗性糖尿病（NIDDM）の成因の1つとして重要であり、インスリン抵抗性を改善する薬剤の開発が望まれている。このインスリン抵抗性を改善する薬剤としては、種々のチアゾリジン系化合物が知られている。これらの化合物としては、例えば、5-[4-[(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオン（一

般名：トログリタゾン）が特公平2-31079号公報に、5-[[4-[2-(5-エチル-ピリジン-2-イル)エトキシ]フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン（一般名：ピオグリタゾン）が特公平5-66956号公報に、5-[[4-[2-[N-メチル-N-(ピリジン-2-イル)アミノ]エトキシ]フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン（一般名：ロジグリタゾン）が特開平1-131169号公報に記載されている。

本発明の目的は、これまでとは全く異なった構造を有する血糖低下作用、血中脂質低下作用、インスリン抵抗性改善作用およびPPAR活性化作用を有する化合物を提供することにより、抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改善剤、糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、PPAR媒介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤に多様性を持たせ、選択範囲を広げることである。

#### 発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意研究を重ねた結果、新規な構造を有する、一般式[I]



（式中、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキルを示し、

R<sup>2</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよい複素環アルキルまたは-COR<sup>4</sup>（式中、R<sup>4</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアリールアルキルまたは置換基を有していてもよい複素環残基を示す）を示し、

$R^3$ は水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシを示し、

Aは単結合または $>N-R^5$ （式中、 $R^5$ は水素原子または低級アルキルを示す）を示し、

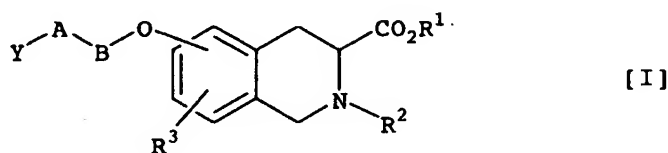
Bは低級アルキレンを示し、

Yは置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環残基を示す）

で表されるヘテロ環化合物およびその医薬上許容される塩が、血糖低下作用、血中脂質低下作用、インスリン抵抗性改善作用およびPPAR活性化作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、

[1]一般式[I]



（式中、 $R^1$ は水素原子または低級アルキルを示し、

$R^2$ は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよい複素環アルキルまたは $-COR^4$ （式中、 $R^4$ は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアリールアルキルまたは置換基を有していてもよい複素環残基を示す）を示し、

$R^3$ は水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシを示し、

Aは単結合または $>N-R^5$ （式中、 $R^5$ は水素原子または低級アルキルを示す）を示し、

Bは低級アルキレンを示し、

Yは置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環残基を示す)

で表されるヘテロ環化合物(以下、ヘテロ環化合物[I]ともいう)またはその医薬上許容される塩、

[2]一般式[I]中、

$R^1$ が水素原子または低級アルキルであり、

$R^2$ が水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールアルキルまたは $-COR^4$ (式中、 $R^4$ は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアリールアルキルである)であり、

$R^3$ が水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシであり、

Aが単結合または $>N-R^5$ (式中、 $R^5$ は水素原子または低級アルキルである)であり、

Bが低級アルキレンであり、かつ

Yが置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環残基である、

上記[1]のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩、

[3]一般式[I]中、

$R^1$ が水素原子または低級アルキルであり、

$R^2$ が水素原子、アルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリールアルキル、アルケニル、アルキニル、複素環アルキルまたは $-COR^4$ (式中、 $R^4$ はアルキル、アルケニルまたはアリールである)であり、

$R^3$ が水素原子または低級アルコキシであり、

Aが単結合または $>N-R^5$ (式中、 $R^5$ は低級アルキルである)であり、

Bが低級アルキレンであり、かつ

Yがアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素残基である、

上記[1]のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩、

[4]一般式[I]中、

$R^1$ が水素原子または低級アルキルであり、

$R^2$ が水素原子、アルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリールアルキルまたは $-COR^4$ （式中、 $R^4$ はアルキルまたはアリールである）であり、

$R^3$ が水素原子であり、

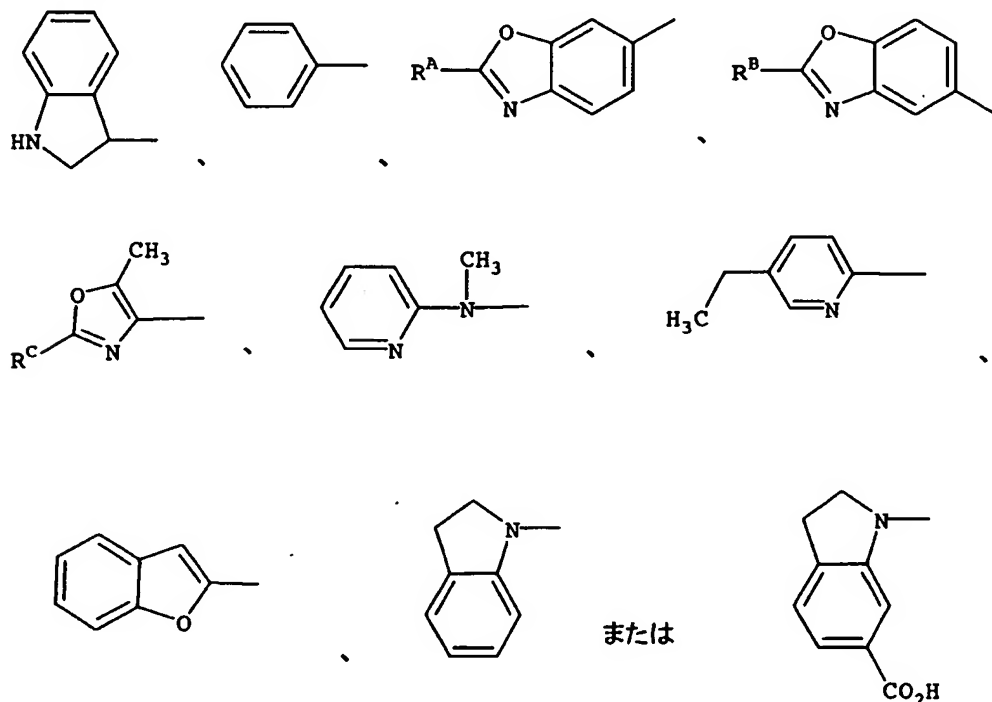
Aが単結合または $>N-R^5$ （式中、 $R^5$ は低級アルキルである）であり、

Bが低級アルキレンであり、かつ

Yが置換基を有していてもよい芳香族複素残基である、

上記[1]のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩、

[5]一般式[I]において、Y-A-が



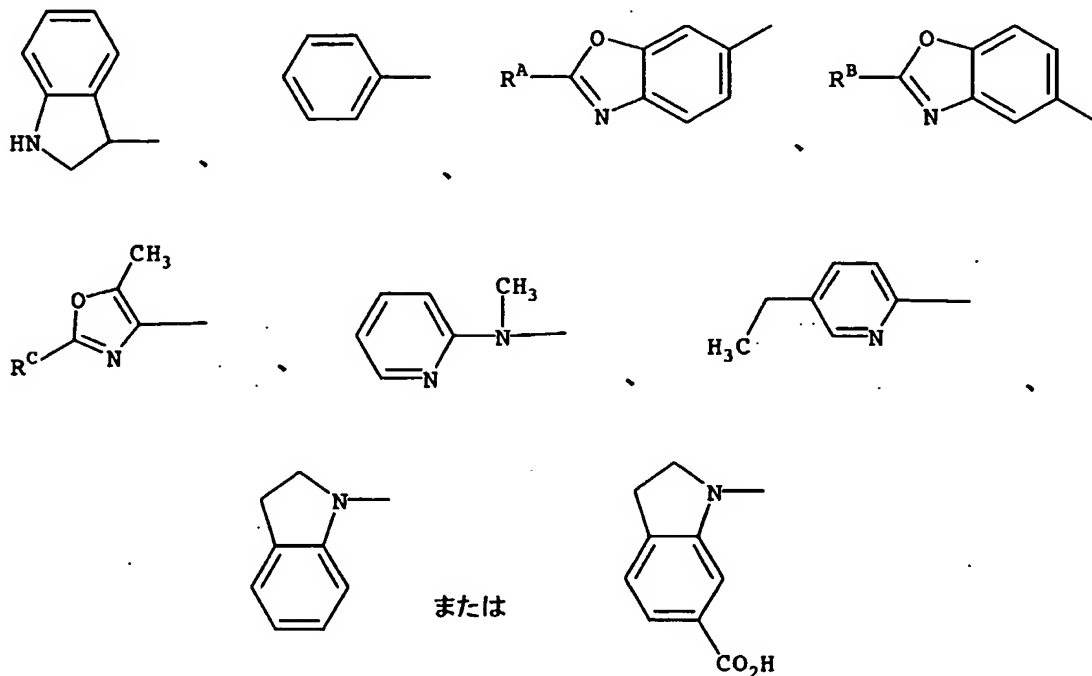
（式中、 $R^A$ はイソプロピルまたはtert-ブチルを示し、

$R^B$ はイソプロピルまたはtert-ブチルを示し、

$R^c$ はイソプロピル、*tert*-ブチル、フェニル、チオフェン-2-イル、2-メチルプロベニル、3-ブテニル、シクロプロピル、1-ブテニルまたは2,2-ジメチルプロピルを示す)

である上記[1]のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩、

[6]一般式[I]において、Y-A-が



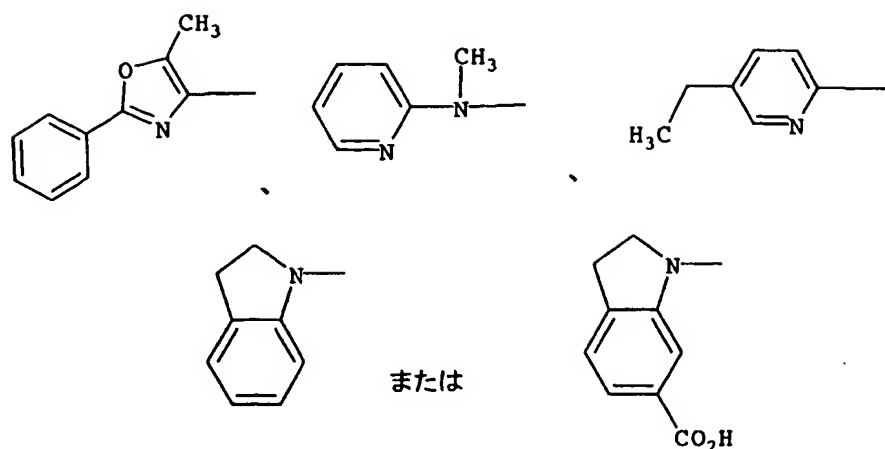
(式中、 $R^A$ はイソプロピルまたは*tert*-ブチルを示し、

$R^B$ はイソプロピルまたは*tert*-ブチルを示し、

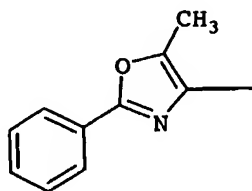
$R^C$ はイソプロピル、*tert*-ブチル、フェニル、チオフェン-2-イル、2-メチルプロベニルまたは3-ブテニルを示す)

である上記[1]のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩、

[7]一般式[I]において、Y-A-が



である上記[1]のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩、  
 [8]一般式[I]において、Y-A-が



である上記[1]のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩、  
 [9]一般式[I]のヘテロ環化合物が、下記化合物(1)～(67)のいずれかである上記[1]のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩；

- (1) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (2) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (3) 2-アセチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (4) 2-メチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カ

ルボン酸、

(5) 2-ヘキサノイル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(6) 2-ヘキシル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(7) 2-イソブチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(8) 2-シクロヘキシルメチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(9) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(3-フェニルプロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(10) 2-ベンゾイル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(11) 2-ベンジル-7-[2-(N-メチル-N-(ピリジン-2-イル)アミノ)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(12) 2-ベンジル-7-[2-(5-エチル-ピリジン-2-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(13) 2-ベンジル-7-[2-(インドリン-1-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(14) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-



4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S)  
-カルボン酸エチルエステル、

(15) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エト  
キシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S)-カルボン酸メ  
チルエステル、

(16) 2-(4-メトキシベンジル) - 7-[2-(5-メチル-2-フェニ  
ルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソ  
キノリン- (3 S)-カルボン酸、

(17) 2-(4-メトキシベンジル) - 7-[2-(5-メチル-2-フェニ  
ルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソ  
キノリン- (3 S)-カルボン酸エチルエステル、

(18) 2-(4-メチルベンジル) - 7-[2-(5-メチル-2-フェニル  
オキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノ  
リン- (3 S)-カルボン酸、

(19) 2-(4-メチルベンジル) - 7-[2-(5-メチル-2-フェニル  
オキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノ  
リン- (3 S)-カルボン酸エチルエステル、

(20) 2-ベンジル-7-[2-(6-カルボキシインドリン-1-イル) エ  
トキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S)-カルボン酸、

(21) 2-(4-フルオロベンジル) - 7-[2-(5-メチル-2-フェニ  
ルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソ  
キノリン- (3 S)-カルボン酸、

(22) 2-(2, 2-ジメチルプロピオニル) - 7-[2-(5-メチル-2  
-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒ  
ドロイソキノリン- (3 S)-カルボン酸、

(23) 2-(2, 2-ジメチルプロピル) - 7-[2-(5-メチル-2-フ  
ェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ

イソキノリン- (3 S) -カルボン酸、

(24) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-tert-ブチルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、

(25) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-(チオフェン-2-イル) オキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、

(26) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-イソプロピルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、

(27) 2-ブチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、

(28) 2-ベンジル-7-{2-[5-メチル-2-(2-メチルプロベニル) オキサゾール-4-イル] エトキシ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、

(29) 2-ベンジル-7-{2-[2-(3-ブテニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、

(30) 2-アリル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、

(31) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -2-(2-プロピニル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、

(32) 2-(2-ブテニル) -7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

- (3 S) —カルボン酸、
- (33) 2-ベンジル-7-[(インドリン-3-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) —カルボン酸、
- (34) 2-(3-ブテニル) -7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) —カルボン酸、
- (35) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -2-ペンタノイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) —カルボン酸、
- (36) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -2-(4-ペンテノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) —カルボン酸、
- (37) 2-(3-メチル-2-ブテノイル) -7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) —カルボン酸、
- (38) 2-(3, 3-ジメチルブチリル) -7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) —カルボン酸、
- (39) 2-ベンジル-7-メトキシ-6-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 R S) —カルボン酸、
- (40) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -2-(ピリジン-2-イルメチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) —カルボン酸、
- (41) 2-ベンジル-7-(3-メチル-3-フェニルブトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) —カルボン酸、
- (42) 2-ベンジル-7-(3, 3-ジメチル-4-フェニルブトキシ) -1,

- 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- (43) 2-ベンジル-7-(2-イソプロピルベンゾオキサゾール-6-イル)メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- (44) 2-ベンジル-7-(2-tert-ブチルベンゾオキサゾール-6-イル)メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- (45) 2-ベンジル-7-(2-tert-ブチルベンゾオキサゾール-5-イル)メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- (46) 7-(2-tert-ブチルベンゾオキサゾール-6-イル)メトキシ-2-(2, 2-ジメチルプロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- (47) 2-ベンジル-7-(2-イソプロピルベンゾオキサゾール-5-イル)メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- (48) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(ピリジン-4-イルメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- (49) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-[(ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- (50) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸メチルエステル、
- (51) 2-ベンジル-7-[2-(2-シクロプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-

(3S) - カルボン酸、

(52) 2 - (3 - メチル - 2 - ブテニル) - 7 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3S) - カルボン酸、

(53) 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 7 - [2 - (5 - メチル - 2 - tert - ブチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3S) - カルボン酸、

(54) 2 - ベンジル - 7 - [2 - (1 - ブテニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3S) - カルボン酸、

(55) 2 - ベンジル - 7 - [2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3S) - カルボン酸、

(56) 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 7 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3S) - カルボン酸エチルエステル、

(57) 7 - (ベンゾフラン - 2 - イル) エトキシ - 2 - ベンジル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3S) - カルボン酸、

(58) 2 - イソブチリル - 7 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3S) - カルボン酸、

(59) 7 - [2 - (ベンゾフラン - 2 - イル) エトキシ] - 2 - ベンジル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3S) - カルボン酸、

(60) 7 - [2 - (5 - エチルピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 2 - ヘキサノイル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3S) - カルボン酸、

(61) 2 - カルボキシメチル - 7 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン

— (3 S) —カルボン酸、

(6 2) 2 — [3 — (メトキシカルボニル) プロピオニル] — 7 — [2 — (5 —  
メチル — 2 — フェニルオキサゾール — 4 — イル) エトキシ] — 1, 2, 3, 4  
— テトラヒドロイソキノリン — (3 S) — カルボン酸、

(6 3) 2 — [3 — (エトキシカルボニル) プロピル] — 7 — [2 — (5 — メチ  
ル — 2 — フェニルオキサゾール — 4 — イル) エトキシ] — 1, 2, 3, 4 — テ  
トラヒドロイソキノリン — (3 S) — カルボン酸、

(6 4) 2 — ベンジル — 6 — [2 — (5 — メチル — 2 — フェニルオキサゾール —  
4 — イル) エトキシ] — 1, 2, 3, 4 — テトラヒドロイソキノリン — (3 R  
S) — カルボン酸、

(6 5) 2 — (3 — アセチルベンジル) — 7 — [2 — (5 — メチル — 2 — フェニ  
ルオキサゾール — 4 — イル) エトキシ] — 1, 2, 3, 4 — テトラヒドロイソ  
キノリン — (3 S) — カルボン酸、

(6 6) 2 — (2 — アセチルベンジル) — 7 — [2 — (5 — メチル — 2 — フェニ  
ルオキサゾール — 4 — イル) エトキシ] — 1, 2, 3, 4 — テトラヒドロイソ  
キノリン — (3 S) — カルボン酸、および

(6 7) 2 — ベンジル — 7 — [(5 — メチル — 2 — フェニルオキサゾール — 4 —  
イル) メトキシ] — 1, 2, 3, 4 — テトラヒドロイソキノリン — (3 S) —  
カルボン酸、

[10] 一般式 [I] のヘテロ環化合物が、上記化合物 (1) ~ (4 7) のいずれかで  
ある上記 [9] のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩、

[11] 一般式 [I] のヘテロ環化合物が、上記化合物 (1) ~ (2 1) のいずれかで  
ある上記 [9] のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩、

[12] 上記 [1] ~ [11] のいずれかのヘテロ環化合物またはその医薬上許容される  
塩を含有してなる医薬組成物、

[13] 抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改善剤、糖尿病治療薬、糖  
尿病合併症治療薬、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症

剤、PPAR媒介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤からなる群より選ばれる、上記[1]～[11]のいずれかのヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬。

[14]上記[1]～[11]のいずれかのヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる抗高血糖剤、

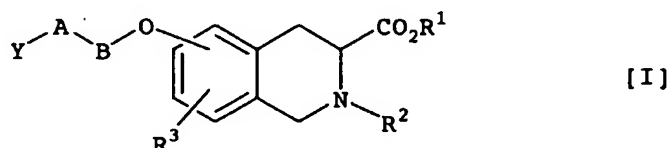
[15]上記[1]～[11]のいずれかのヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる抗高脂血症剤、

[16]上記[1]～[11]のいずれかのヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなるインスリン抵抗性改善剤、

[17]上記[1]～[11]のいずれかのヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる糖尿病合併症治療薬、および

[18]上記[1]～[11]のいずれかのヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる糖尿病治療薬に関する。

一般式[I]



(式中、R¹は水素原子または低級アルキルを示し、

R²は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよい複素環アルキルまたは-COR⁴(式中、R⁴は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアリールアルキルまたは置換基を有していてもよい複素環残基を示す)を示し、

$R^3$ は水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシを示し、

Aは単結合または $>N-R^5$ （式中、 $R^5$ は水素原子または低級アルキルを示す）を示し、

Bは低級アルキレンを示し、

Yは置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環残基を示す）

で表される新規ヘテロ環化合物およびその医薬上許容される塩は、血糖低下作用、血中脂質低下作用、インスリン抵抗性改善作用およびPPAR活性化作用を有する。

本発明におけるアルコキシカルボニルとしては、好ましくは炭素数が2～5のアルコキシカルボニルが挙げられ、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなどが挙げられる。

$R^1$ 、 $R^3$ および $R^5$ における低級アルキルとしては、好ましくは炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のアルキルが挙げられ、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルが挙げられる。

$R^3$ における低級アルコキシとしては、好ましくは炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のアルコキシが挙げられ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられ、好ましくはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシが挙げられる。

$R^2$ および $R^4$ における置換基を有していてもよいアルケニルにおける「アルケニル」としては、好ましくは炭素数2～6の直鎖状または分岐鎖状のアルケ



ニルが挙げられ、例えばビニル、1-プロベニル、2-プロベニル、イソプロベニル、アリル、2-メチル-1-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられ、好ましくはアリル、2-ブテニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、2-プロベニル、2-メチル-1-プロベニルが挙げられる。該置換基としては、低級アルコキシ ( $R^3$  における低級アルコキシと同義である)、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子 (塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはフッ素原子)、ニトロ、アミノなどが挙げられる。 $R^2$  や  $R^4$  が置換基を有するアルケニルである場合の置換数は、それぞれ1または2が好ましい。

$R^2$  における置換基を有していてもよいアルキニルにおける「アルキニル」としては、好ましくは炭素数2~4である直鎖状または分岐鎖状のアルキニルが挙げられ、例えばエチニル、1-プロビニル、2-プロビニル、1-メチル-2-プロビニルなどが挙げられ、好ましくはエチニル、2-プロビニルが挙げられる。該置換基としては、低級アルコキシ ( $R^3$  における低級アルコキシと同義である)、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子 (塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはフッ素原子)、ニトロ、アミノなどが挙げられる。 $R^2$  が置換基を有するアルキニルである場合の置換数は、1または2が好ましい。

$R^2$  および  $R^4$  における置換基を有していてもよいアルキルにおける「アルキル」としては、好ましくは炭素数1~8の直鎖状または分岐鎖状のアルキルが挙げられ、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが挙げられ、好ましくはメチル、エチル、イソブチル、プロピル、ヘキシル、ペンチル、イソプロピルが挙げられる。該置換基としては、低級アルコキシ ( $R^3$  における低級アルコキシと同義

である)、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子(塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはフッ素原子)、ニトロ、アミノなどが挙げられる。 $R^2$ が置換基を有するアルキルである場合の置換数は、1または2が好ましい。

$R^2$ におけるシクロアルキルとしては、好ましくは炭素数3~8のシクロアルキルが挙げられ、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられ、好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

$R^2$ におけるシクロアルキルアルキルとしては、シクロアルキル部が好ましくは炭素数3~8のシクロアルキルであり、アルキル部が好ましくは炭素数1~3の直鎖状または分岐鎖状のアルキルであるシクロアルキルアルキルが挙げられ、例えばシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、2-シクロプロピルエチル、2-シクロブチルエチル、2-シクロペンチルエチル、2-シクロヘキシルエチル、2-シクロヘプチルエチル、2-シクロオクチルエチル、3-シクロプロピルプロピル、3-シクロブチルプロピル、3-シクロペンチルプロピル、3-シクロヘキシルプロピル、3-シクロヘプチルプロピル、3-シクロオクチルプロピル、1-シクロヘキシルエチル、1-シクロヘキシルプロピル、2-シクロヘキシルプロピルなどが挙げられ、好ましくはシクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、シクロペンチルメチル、2-シクロペンチルエチルが挙げられる。

$R^2$ 、 $R^4$ およびYにおける置換基を有していてもよいアリールにおいて、アリールとしては、例えばフェニル、ナフチルなどが挙げられる。該置換基としては、低級アルキル( $R^1$ 、 $R^3$ および $R^5$ における低級アルキルと同義である)、低級アルコキシ( $R^3$ における低級アルコキシと同義である)、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子(塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子およびフッ素原子)、ニトロ、アミノ、アシル(例えば、ホルミル、ア

セチル、プロパノイルなど)などが挙げられる。Yが置換基を有するアリールである場合の置換数は、1または2が好ましい。

$R^2$  および  $R^4$  における置換基を有していてもよいアリールアルキルとしては、例えば、アリール部が好ましくはフェニル、ナフチルなどであり、アルキル部が好ましくは炭素数1～3の直鎖状または分岐鎖状のアルキルであるアリールアルキルが挙げられる。アリールアルキルとしては、例えばベンジル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-フェニルエチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、3-フェニルプロピル、3-(1-ナフチル)プロピル、3-(2-ナフチル)プロピル、1-フェニルエチル、2-フェニルプロピル、1-(1-ナフチル)エチル、1-(2-ナフチル)エチル、1-(1-ナフチル)プロピル、1-(2-ナフチル)プロピル、2-(1-ナフチル)プロピル、2-(2-ナフチル)プロピルなどが挙げられ、好ましくはベンジル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルが挙げられる。該置換基としては、低級アルキル ( $R^1$ 、 $R^3$  および  $R^5$  における低級アルキルと同義である)、低級アルコキシ ( $R^3$  における低級アルコキシと同義である)、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子 (塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子およびフッ素原子)、ニトロ、アミノ、アシル (例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイルなど) などが挙げられ、好ましくは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン原子、アシルが挙げられる。Yが置換基を有するアリールアルキルである場合の置換数は、1または2が好ましい。

Yにおける置換基を有していてもよい芳香族複素環残基において、該芳香族複素環としては、好ましくは酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を少なくとも1つ含有する、単環式複素環および縮合複素環が挙げられる。本発明における縮合複素環は2環系であり、両環にヘテロ原子を有する場合も包含する。好ましい単環式複素環としては、5または6員環が挙げられる。縮合複素環を構成する複素環としては、5または6員環が

好ましく、また縮合複素環を構成するヘテロ原子を有さない環としては5または6員環が好ましい。芳香族複素環残基としては、例えばフリル、チエニル、ビリジル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ビリダジニル、ビリミジニルまたはピラジニルなどの単環式複素環残基；インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾチアジニル、フロ[2, 3-b]ビリジル、チエノ[2, 3-b]ビリジル、ナフチリジニル、イミダゾビリジル、オキサゾロビリジル、チアゾロビリジルなどの縮合複素環残基が挙げられ、好ましくはビリジル、オキサゾリル、インドリニル、ベンゾオキサゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、キノリル、ベンゾフラニルが挙げられる。該置換基としては、低級アルキル ( $R^1$ 、 $R^3$  および  $R^5$  における低級アルキルと同義である)、低級アルコキシ ( $R^3$  における低級アルコキシと同義である)、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子 (塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子およびフッ素原子)、ニトロ、アミノ、アリール (例えば、フェニル、ナフチルなど)、複素環残基 (例えばチエニル、ビリジル、フリルなど)、アルケニル ( $R^2$  および  $R^4$  におけるアルケニルと同義である)、シクロアルキル (例えば、シクロプロピルなど) などが挙げられ、好ましくはアリール、低級アルキル、カルボキシ、複素環残基、アルケニル、シクロアルキルが挙げられる。Yが置換基を有する芳香族複素環残基である場合の置換数は、好ましくは1または2である。

Bにおける低級アルキレンとしては、好ましくは炭素数1~6の直鎖状または分岐鎖状のアルキレンが挙げられ、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、1-メチルテトラメチレン、2-メチルテトラメチレン、3-メチルテトラメチレン、3, 3-ジメ

チルトリメチレン、3, 3-ジメチルテトラメチレンなどが挙げられ、好ましくはエチレン、トリメチレン、テトラメチレンが挙げられる。

$R^2$ における置換基を有していてもよい複素環アルキルにおいて、複素環部はYにおける「置換基を有していてもよい芳香族複素環残基」の「芳香族複素環残基」と同義であり、アルキル部としては、例えば炭素数1~3の直鎖状または分岐鎖状のアルキルが挙げられる。複素環アルキルの具体例としては、例えば1-ビリジルメチル、2-ビリジルメチル、3-ビリジルメチル、4-ビリジルメチル；1-(1-ビリジル)エチル、1-(2-ビリジル)エチル、1-(3-ビリジル)エチル、1-(4-ビリジル)エチル、2-(1-ビリジル)エチル、2-(2-ビリジル)エチル、2-(3-ビリジル)エチル、2-(4-ビリジル)エチル；1-(1-ビリジル)プロピル、1-(2-ビリジル)プロピル、1-(3-ビリジル)プロピル、1-(4-ビリジル)プロピル、2-(1-ビリジル)プロピル、2-(2-ビリジル)プロピル、2-(3-ビリジル)プロピル、2-(4-ビリジル)プロピル、3-(1-ビリジル)プロピル、3-(2-ビリジル)プロピル、3-(3-ビリジル)プロピル、3-(4-ビリジル)プロピル；2-チエニルメチル、3-チエニルメチル；1-(2-チエニル)エチル、1-(3-チエニル)エチル、2-(2-チエニル)エチル、2-(3-チエニル)エチル；1-(2-チエニル)プロピル、1-(3-チエニル)プロピル、2-(2-チエニル)プロピル、2-(3-チエニル)プロピル、3-(2-チエニル)プロピル、3-(3-チエニル)プロピル；などが挙げられる。該複素環アルキルは、複素環部が置換されていてもよく、該置換基としては、低級アルキル( $R^1$ 、 $R^3$ および $R^5$ における低級アルキルと同義である)、低級アルコキシ( $R^3$ における低級アルコキシと同義である)、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子(塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子およびフッ素原子)、ニトロ、アミノなどが挙げられる。複素環部がこれらの置換基で置換されている場合の置換数は、1または2が好ましい。

$R^4$ における置換基を有していてもよい複素環残基において、複素環部はYにおける「置換基を有していてもよい芳香族複素環残基」の「芳香族複素環残基」と同義であり、好ましくはビリジルが挙げられる。該複素環残基は置換されていてもよく、該置換基としては、低級アルキル ( $R^1$ 、 $R^3$ および $R^5$ における低級アルキルと同義である)、低級アルコキシ ( $R^3$ における低級アルコキシと同義である)、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子 (塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子およびフッ素原子)、ニトロ、アミノなどが挙げられる。複素環部がこれらの置換基で置換されている場合の置換数は、1または2が好ましい。

ヘテロ環化合物[I]およびその医薬上許容される塩としては、

上記一般式[I]中、

- ①  $R^1$ が水素原子または低級アルキルであり、  
 $R^2$ が水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールアルキルまたは $-COR^4$  (式中、 $R^4$ は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアリールアルキルである) であり、  
 $R^3$ が水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシであり、  
Aが単結合または $>N-R^5$  (式中、 $R^5$ は水素原子または低級アルキルである) であり、  
Bが低級アルキレンであり、かつ  
Yが置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環残基である

ヘテロ環化合物およびその医薬上許容される塩、

- ②  $R^1$ が水素原子または低級アルキルであり、  
 $R^2$ が水素原子、アルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリールアルキル、アルケニル、アルキニル、複素環アルキルまたは $-CO$

$R^4$  (式中、 $R^4$ はアルキル、アルケニルまたはアリールである) であり、

$R^3$ が水素原子または低級アルコキシであり、

Aが単結合または $>N-R^5$  (式中、 $R^5$ は低級アルキルである) であり、

Bが低級アルキレンであり、かつ

Yがアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素残基である

ヘテロ環化合物およびその医薬上許容される塩や

③  $R^1$ が水素原子または低級アルキルであり、

$R^2$ が水素原子、アルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリールアルキルまたは $-COR^4$  (式中、 $R^4$ はアルキルまたはアリールである) であり、

$R^3$ が水素原子であり、

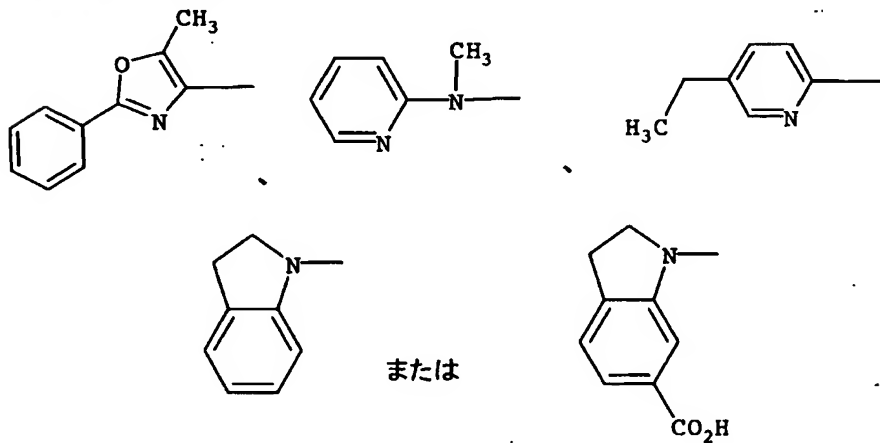
Aが単結合または $>N-R^5$  (式中、 $R^5$ は低級アルキルである) であり、

Bが低級アルキレンであり、かつ

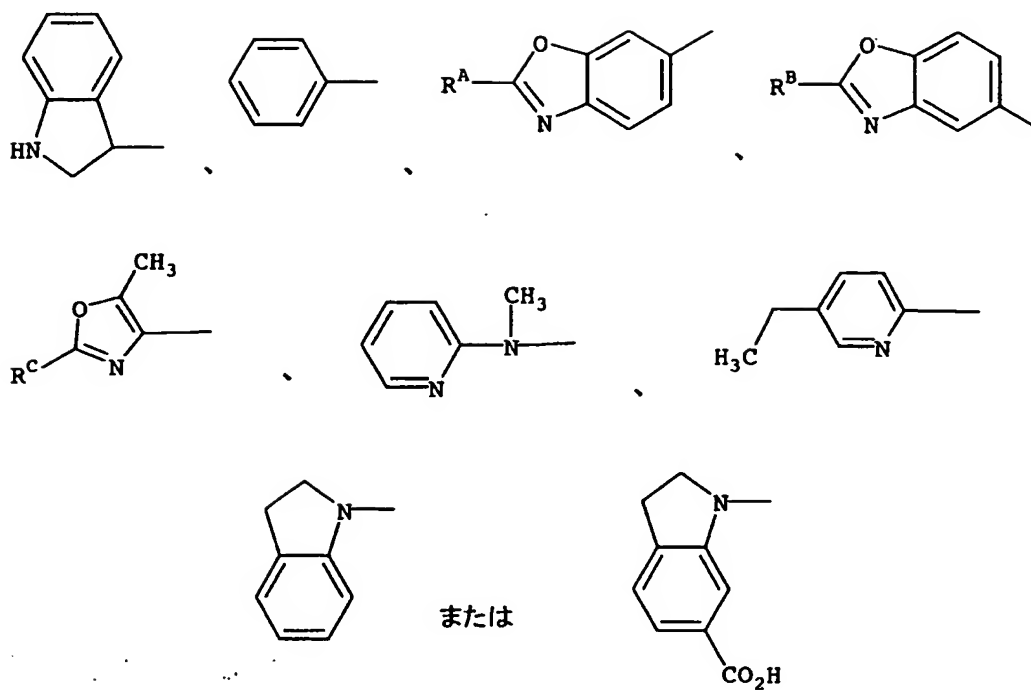
Yが置換基を有していてもよい芳香族複素残基である

ヘテロ環化合物およびその医薬上許容される塩が好ましい。

一般式[I]において、Y-A-は



や



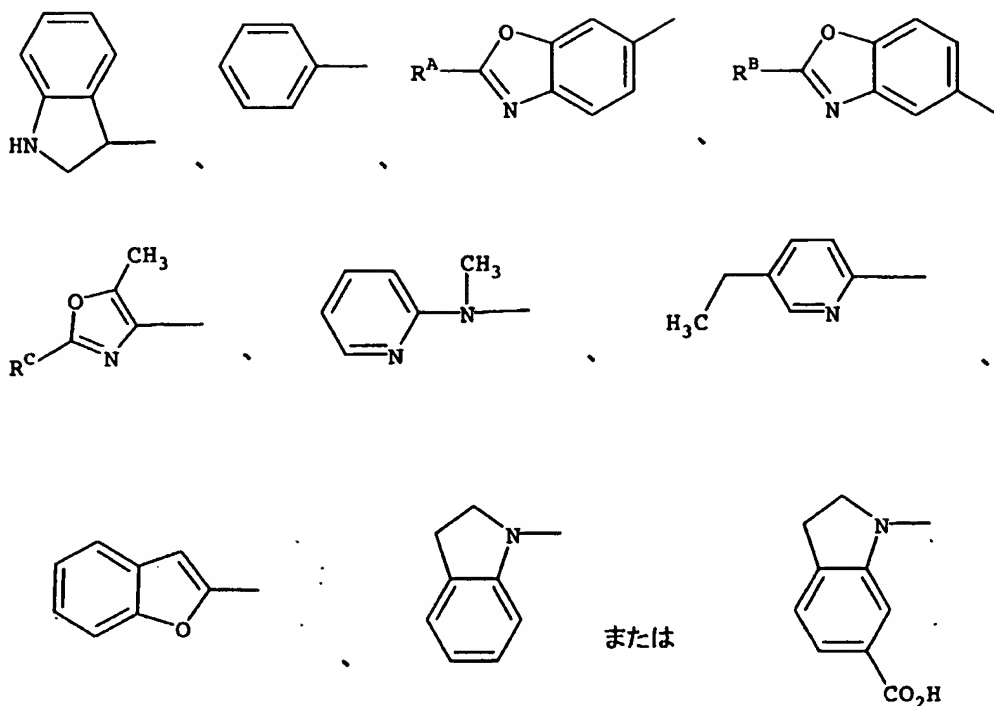
(式中、R<sup>A</sup>はイソプロピルまたはtert-ブチルを示し、

R<sup>B</sup>はイソプロピルまたはtert-ブチルを示し、

R<sup>C</sup>はイソプロピル、tert-ブチル、フェニル、チオフエン-2-イル、2-メチルプロベニルまたは3-ブテニルを示す)

や



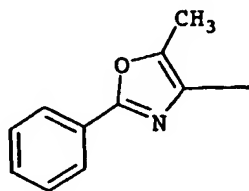


(式中、 $R^A$ はイソプロピルまたはtert-ブチルを示し、

$R^B$ はイソプロピルまたはtert-ブチルを示し、

$R^C$ はイソプロピル、tert-ブチル、フェニル、チオフェン-2-イル、2-メチルプロベニル、3-ブテニル、シクロプロピル、1-ブテニルまたは2,2-ジメチルプロピルを示す)

であるのが好ましく、特に好ましくは



である。

ヘテロ環化合物[1]およびその医薬上許容される塩の好適な具体例としては、  
 (1) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、  
 (2) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-

- －イル) エトキシ] －1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－ (3 S)  
－カルボン酸、
- (3) 2－アセチル－7－[2－(5－メチル－2－フェニルオキサゾール－4  
－イル) エトキシ] －1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－ (3 S)  
－カルボン酸、
- (4) 2－メチル－7－[2－(5－メチル－2－フェニルオキサゾール－4－  
イル) エトキシ] －1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－ (3 S) －  
カルボン酸、
- (5) 2－ヘキサノイル－7－[2－(5－メチル－2－フェニルオキサゾール  
－4－イル) エトキシ] －1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－ (3  
S) －カルボン酸、
- (6) 2－ヘキシル－7－[2－(5－メチル－2－フェニルオキサゾール－4  
－イル) エトキシ] －1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－ (3 S)  
－カルボン酸、
- (7) 2－イソブチル－7－[2－(5－メチル－2－フェニルオキサゾール－  
4－イル) エトキシ] －1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－ (3 S)  
－カルボン酸、
- (8) 2－シクロヘキシルメチル－7－[2－(5－メチル－2－フェニルオキ  
サゾール－4－イル) エトキシ] －1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリ  
ン－ (3 S) －カルボン酸、
- (9) 7－[2－(5－メチル－2－フェニルオキサゾール－4－イル) エトキ  
シ] －2－(3－フェニルプロピル) －1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキ  
ノリン－ (3 S) －カルボン酸、
- (10) 2－ベンゾイル－7－[2－(5－メチル－2－フェニルオキサゾール  
－4－イル) エトキシ] －1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－ (3  
S) －カルボン酸、
- (11) 2－ベンジル－7－[2－(N－メチル－N－(ピリジン－2－イル)

アミノ) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S)  
-カルボン酸、

(12) 2-ベンジル-7-[2-(5-エチル-ピリジン-2-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、

(13) 2-ベンジル-7-[2-(インドリン-1-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、

(14) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S)  
-カルボン酸エチルエステル、

(15) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸  
メチルエステル、

(16) 2-(4-メトキシベンジル) - 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソ  
キノリン- (3 S) -カルボン酸、

(17) 2-(4-メトキシベンジル) - 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソ  
キノリン- (3 S) -カルボン酸エチルエステル、

(18) 2-(4-メチルベンジル) - 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノ  
リン- (3 S) -カルボン酸、

(19) 2-(4-メチルベンジル) - 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノ  
リン- (3 S) -カルボン酸エチルエステル、

(20) 2-ベンジル-7-[2-(6-カルボキシインドリン-1-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン  
酸、および

(21) 2-(4-フルオロベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、並びにこれらの医薬上許容される塩が挙げられ、これら以外にさらに、

(22) 2-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(23) 2-(2, 2-ジメチルプロピル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(24) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-tert-ブチルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(25) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-(チオフェン-2-イル)オキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(26) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(27) 2-ブチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(28) 2-ベンジル-7-{2-[5-メチル-2-(2-メチルプロベニル)オキサゾール-4-イル]エトキシ}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(29) 2-ベンジル-7-{2-[2-(3-ブテニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル]エトキシ}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

— (3 S) —カルボン酸、

(30) 2-アリル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3 S)-カルボン酸、

(31) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(2-プロピニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3 S)-カルボン酸、

(32) 2-(2-ブテニル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3 S)-カルボン酸、

(33) 2-ベンジル-7-[(インドリン-3-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3 S)-カルボン酸、

(34) 2-(3-ブテニル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3 S)-カルボン酸、

(35) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-ペンタノイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3 S)-カルボン酸、

(36) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(4-ペンテノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3 S)-カルボン酸、

(37) 2-(3-メチル-2-ブテノイル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3 S)-カルボン酸、

(38) 2-(3, 3-ジメチルブチリル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3 S)-カルボン酸、

- (39) 2-ベンジル-7-メトキシ-6-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3RS)-カルボン酸、
- (40) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(ピリジン-2-イルメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (41) 2-ベンジル-7-(3-メチル-3-フェニルブトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (42) 2-ベンジル-7-(3, 3-ジメチル-4-フェニルブトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (43) 2-ベンジル-7-(2-イソプロピルベンゾオキサゾール-6-イル)メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (44) 2-ベンジル-7-(2-tert-ブチルベンゾオキサゾール-6-イル)メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (45) 2-ベンジル-7-(2-tert-ブチルベンゾオキサゾール-5-イル)メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (46) 7-(2-tert-ブチルベンゾオキサゾール-6-イル)メトキシ-2-(2, 2-ジメチルプロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、および
- (47) 2-ベンジル-7-(2-イソプロピルベンゾオキサゾール-5-イル)メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、並びにこれらの医薬上許容される塩が挙げられ、さらにこれら以外に、
- (48) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(ピリジン-4-イルメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ

イソキノリン- (3S) -カルボン酸、

(49) 7- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -2- [ (ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

(50) 2-ベンジル-7- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸メチルエステル、

(51) 2-ベンジル-7- [2- (2-シクロプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

(52) 2- (3-メチル-2-ブテニル) -7- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

(53) 2- (2, 2-ジメチルプロピル) -7- [2- (5-メチル-2-tert-ブチルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

(54) 2-ベンジル-7- [2- (1-ブテニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

(55) 2-ベンジル-7- [2- (2, 2-ジメチルプロピル) -5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

(56) 2- (2, 2-ジメチルプロピル) -7- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸エチルエステル、

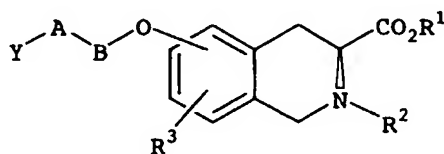
(57) 7- (ベンゾフラン-2-イル) エトキシ-2-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

- (58) 2-イソブチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (59) 7-[2-(ベンゾフラン-2-イル)エトキシ]-2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (60) 7-[2-(5-エチルピリジン-2-イル)エトキシ]-2-ヘキサノイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (61) 2-カルボキシメチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (62) 2-[3-(メトキシカルボニル)プロピオニル]-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (63) 2-[3-(エトキシカルボニル)プロピル]-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (64) 2-ベンジル-6-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3RS)-カルボン酸、
- (65) 2-(3-アセチルベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (66) 2-(2-アセチルベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、および
- (67) 2-ベンジル-7-[(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)メトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-



カルボン酸、並びにこれらの医薬上許容される塩が挙げられる。

尚、ヘテロ環化合物[I]は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン環の3位の炭素が不斉炭素であるため、種々の立体異性体を有する。最も好ましい立体配置は、



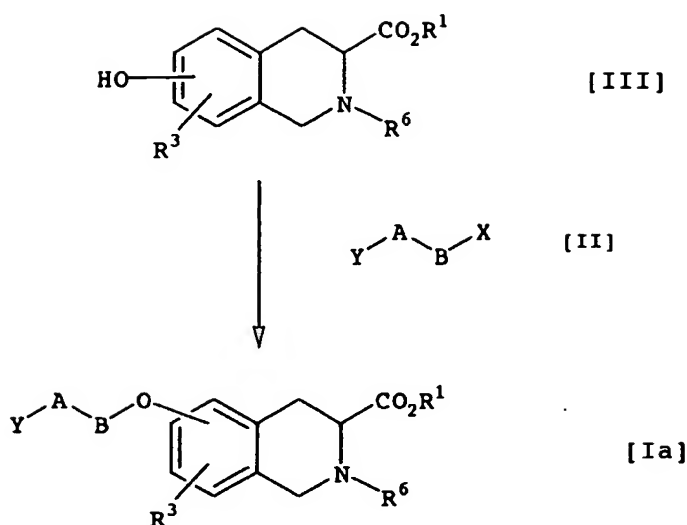
(式中、R¹、R²、R³、Y、AおよびBは前記と同義である)

である。

ヘテロ環化合物[I]は、必要に応じて医薬上許容される塩にすることができる。ヘテロ環化合物[I]は、塩基性の基を有する場合は酸付加塩を形成することができ、かかる酸付加塩を形成するための酸としては、塩基性部分と塩を形成し得、かつ医薬上許容される酸であれば特に制限はない。かかる酸としては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸などの無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸などが挙げられる。

また、ヘテロ環化合物[I]がカルボキシル基などの酸性の基を有する場合は、例えばアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など）、有機塩基塩（例えば、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ピリジン塩など）などを形成することができる。

ヘテロ環化合物[I]およびその医薬上許容される塩は、以下のいずれかの製法により製造することができる。

製法 1

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、A、BおよびYは前記と同義であり、R<sup>6</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよい複素環アルキル、-COR<sup>4</sup> (R<sup>4</sup>は前記と同義である) またはアミノ保護基を示し、Xはヒドロキシ、ハロゲン原子 (フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、またはアルカンスルホニルオキシ (例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど)、アリールスルホニルオキシ (例えば、フェニルスルホニルオキシ、トリルスルホニルオキシなど) などの脱離基を示す)。

製法 1 は、一般式 [II] の化合物 (化合物 [II] ともいう) と一般式 [III] の化合物 (化合物 [III] ともいう) とを反応させることによって、一般式 [Ia] の化合物 (化合物 [Ia] ともいう) を製造する方法である。

R<sup>6</sup> における「置換基を有していてもよいアルキル」、「シクロアルキル」、「シクロアルキルアルキル」、「置換基を有していてもよいアリール」、「置換基を有していてもよいアリールアルキル」、「置換基を有していてもよいアル

ケニル」、「置換基を有していてもよいアルキニル」および「置換基を有していてもよい複素環アルキル」の定義は、 $R^2$ におけるこれらの定義と同じである。

$R^6$ におけるアミノ保護基としては、例えばホルミル、モノクロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、メトキシメチルカルボニル、メトキシメチルオキシカルボニル、トリメチルシリル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-メチルスルホニルエチルオキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル（以下、Bocという）、トリチルなどが挙げられる。

製法1-a: Xがヒドロキシである場合、製法1は、光延反応 (Reagents for Organic Synthesis, Fisher&Fisher, Vol.6, 645) 等で例示されるような脱水反応に付することによって行われる。反応は通常、溶媒の存在下、アゾ化合物類およびホスフィン類を用いることによって行われる。アゾ化合物類としては、例えばアゾジカルボン酸ジ ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) (例えば、アゾジカルボン酸ジエチルなど)、アゾジカルボキサミド (例えば、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジンなど) などが用いられる。ホスフィン類としては、例えばトリアリールホスフィン (例えば、トリフェニルホスフィンなど)、トリ ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) ホスフィン (例えば、トリブチルホスフィンなど) などが用いられる。

製法1-aにおいて使用される溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であれば特に限定はなく、例えば、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなど; およびこれらの混合物などが挙げられる。

製法1-aにおける化合物[II]の使用量は、特に限定はなく、化合物[III] 1モルに対して、通常1~5モル、好ましくは1~3モルであり、アゾ化合物

類およびホスフィン類の使用量は、それぞれ、化合物[III] 1モルに対して、通常 1～3モル、好ましくは 1～1.5モルである。

製法 1-a における反応温度や反応時間などの反応条件は、用いられる反応試薬や反応溶媒などによって異なり、通常、 $-30\sim 50^{\circ}\text{C}$ で、30分～10数時間である。

製法 1-b: X がハロゲン原子、またはアルカンスルホニルオキシ（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、アリールスルホニルオキシ（例えば、フェニルスルホニルオキシ、トリルスルホニルオキシなど）などの脱離基である場合、製法 1-b は、製法 1-a と同様な溶媒中、塩基の存在下で行われる。

製法 1-b において使用される塩基としては、特に限定はなく、アルカリ金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）、水酸化アルカリ金属塩（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、水素化金属化合物（例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど）などの無機塩基；アルカリ金属アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシドなど）、アミン類（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど）などの有機塩基が挙げられる。

製法 1-b における化合物[II]の使用量は、特に限定はなく、化合物[III] 1モルに対して、通常 1～5モル、好ましくは 1～3モルであり、塩基の使用量は、化合物[III] 1モルに対して、通常 1～5モル、好ましくは 1～3モルである。

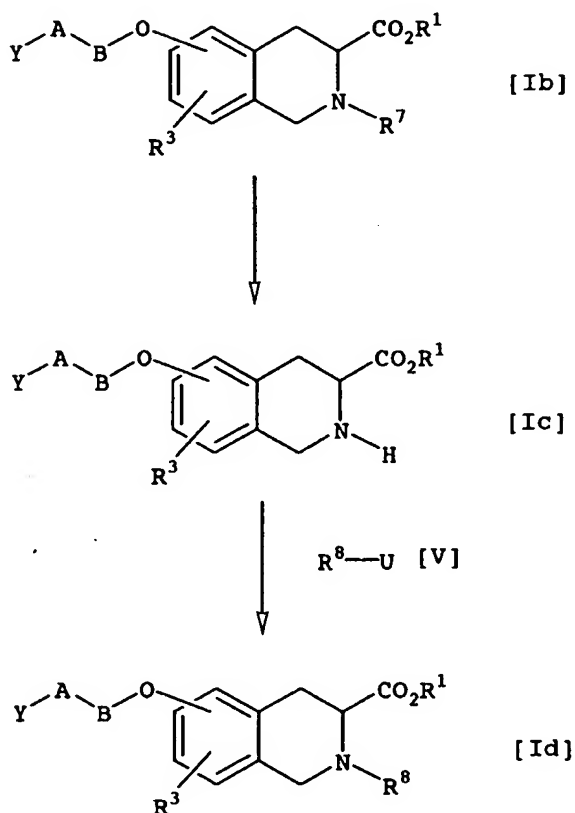
製法 1-b における反応温度や反応時間などの反応条件は、用いられる反応試薬や反応溶媒などによって異なり、通常、 $-30\sim 150^{\circ}\text{C}$ で、30分～10数時間である。

製法 1 においては、化合物[III]の $\text{R}^1$ が低級アルキルである場合が好ましい。

この場合、 $R^1$ が低級アルキルである化合物[Ia]が得られ、これは自体公知の方法により加水分解し、 $R^1$ が水素原子である化合物[Ia]に導くことができる。

また、製法1において、化合物[III]の $R^6$ がアミノ保護基である場合、 $R^6$ がアミノ保護基である化合物[Ia]が得られ、自体公知の方法により脱保護し、 $R^6$ が水素原子である化合物[Ia]に導くことができる。

## 製法2



(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、A、BおよびYは前記と同義であり、 $R^7$ はアミノ保護基を示し、 $R^8$ は置換基を有していてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニルまたは置換基を有していてもよい複素環アルキルを示し、Uはハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、またはアルカンスルホニルオキシ（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホ

ニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど)、アリールスルホニルオキシ(例えば、フェニルスルホニルオキシ、トリルスルホニルオキシなど)などの脱離基を示す)。

製法2は、一般式[Ib]の化合物(化合物[Ib]ともいう)のアミノ保護基 $R^7$ を自体公知の方法にて脱離し、一般式[Ic]の化合物(化合物[Ic]ともいう)を得、これを一般式[V]の化合物(化合物[V]ともいう)と反応させることによって、一般式[Id]の化合物(化合物[Id]ともいう)を製造する方法である。

$R^8$ における「置換基を有していてもよいアルキル」、「シクロアルキル」、「シクロアルキルアルキル」、「置換基を有していてもよいアリール」、「置換基を有していてもよいアリールアルキル」、「置換基を有していてもよいアルケニル」、「置換基を有していてもよいアルキニル」および「置換基を有していてもよい複素環アルキル」の定義は、 $R^2$ における定義と同じである。

$R^7$ におけるアミノ保護基は、 $R^6$ におけるアミノ保護基と同義である。

製法2において、化合物[Ic]を化合物[V]と反応させて化合物[Id]を得る反応は、反応を阻害しない溶媒(例えば、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなど;およびこれらの混合物など)中、塩基の存在下にて行われる。

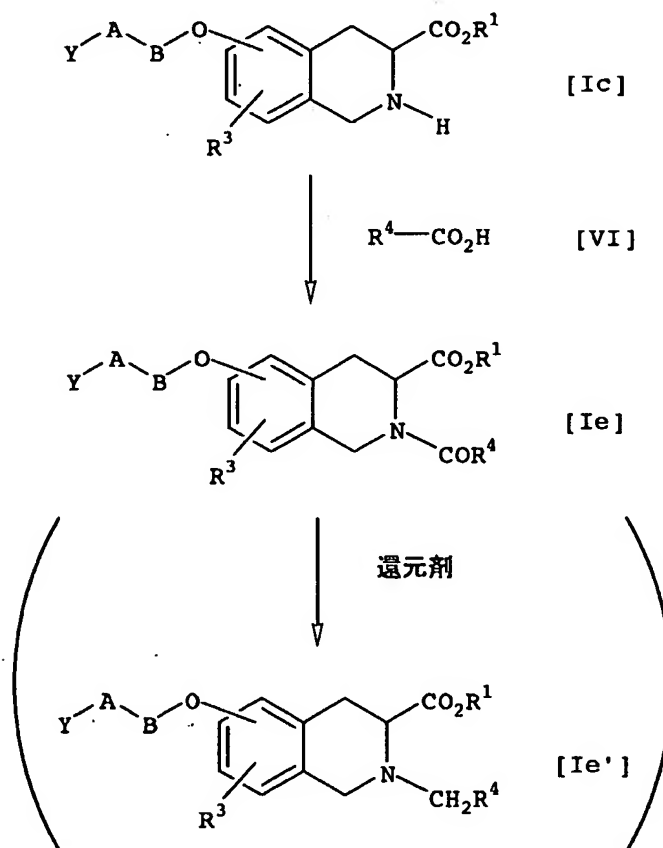
製法2において、化合物[Ic]と化合物[V]との反応で使用する塩基としては、特に限定はなく、アルカリ金属炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、水酸化アルカリ金属塩(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、水素化金属化合物(例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)などの無機塩基;アルカリ金属アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシドなど)、アミン類(例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど)などの有機塩基が挙げられる。

製法2における化合物[V]の使用量は、化合物[Ic] 1モルに対して、通常1～5モル、好ましくは1～3モルであり、塩基の使用量は、化合物[Ic] 1モルに対して、通常1～5モル、好ましくは1～3モルである。

製法2における化合物[Ic]と化合物[V]との反応での反応温度や反応時間などの反応条件は、用いられる反応試薬や反応溶媒などによって異なり、通常、 $-30 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で、30分～20数時間である。

製法2においては、化合物[Ib]の $R^1$ が低級アルキルである場合が好ましく、この場合、 $R^1$ が低級アルキルである化合物[Id]が得られ、自体公知の方法により加水分解して、 $R^1$ が水素原子である化合物[Id]に導くことができる。

### 製法3



(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、A、BおよびYは、前記と同義である)

製法3は、化合物[Ic]に一般式[VI]の化合物(化合物[VI]ともいう)を反応

させることによって、一般式[Ⅰe]の化合物（化合物[Ⅰe]ともいう）を製造する方法である。

製法3において、化合物[Ⅵ]は、遊離酸の形態だけでなく、塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩など）や反応性誘導体（例えば、酸クロライド、酸ブロマイドなどの酸ハライド；酸無水物；ジアルキルリン酸などの置換リン酸、モノエチル炭酸などのアルキル炭酸などとの混合酸無水物；イミダゾールなどとのアミドである活性アミド；シアノメチルエステル、4-ニトロフェニルエステルなどのエステル）などとして用いることができる。

また、製法3において、化合物[Ⅵ]を遊離酸または塩の状態を使用する場合には、縮合剤の存在下で反応を行うことが好ましく、縮合剤としては、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミドなどのカルボジイミド化合物；N, N'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-チオニルジイミダゾールなどのアゾライド化合物などの脱水剤などを用いることができる。縮合剤の使用量は、化合物[Ⅰc] 1モルに対して、通常1～5モル、好ましくは1～3モルである。これらの縮合剤を用いた場合、化合物[Ⅵ]が反応性誘導体になり、反応が進行すると考えられる。

製法3は、通常、本反応に対して不活性な溶媒中で行われる。該溶媒としては、具体的には、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、水およびこれらの混合溶媒が挙げられる。また、製法3においては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウムなどの塩基を使用することができる。該塩基を使用する場合、化合物[Ⅰc] 1モルに対して、通常1～5モル、好ましくは1～3



モルの量用いればよい。

製法3において、化合物[VI]の使用量は、化合物[Ic]1モルに対して、通常1～5モル、好ましくは1～3モルである。

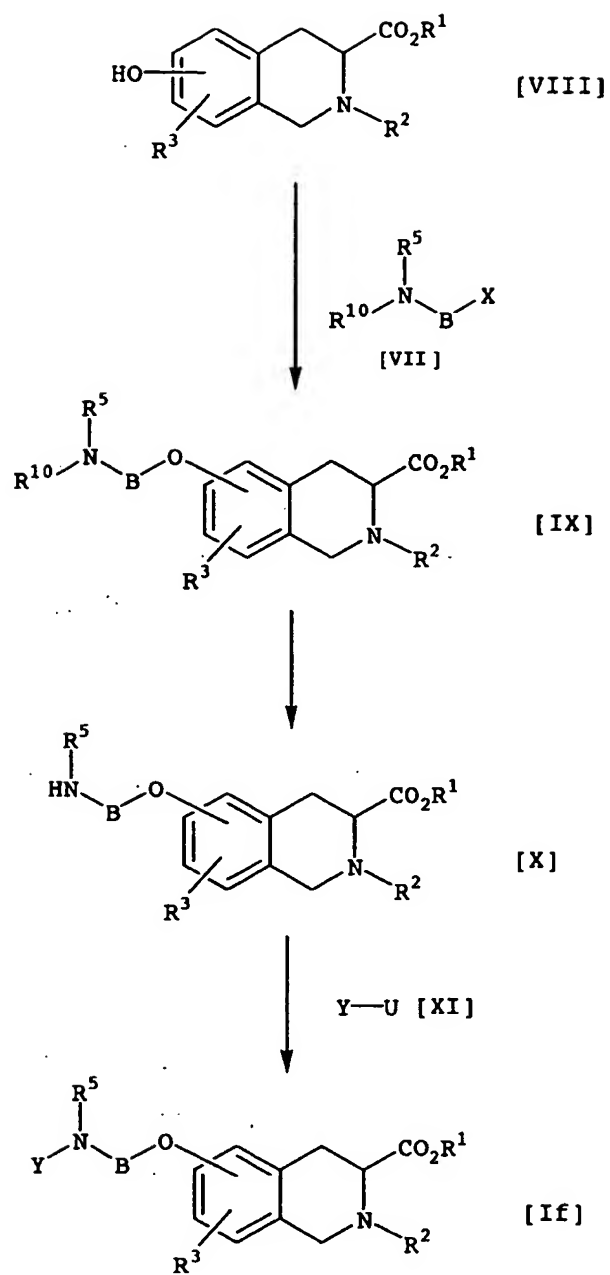
製法3の化合物[VI]と化合物[Ic]との反応における反応温度や反応時間などの反応条件は、用いられる反応試薬や反応溶媒などによって異なり、通常、 $-30 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で、10分～10数時間である。

製法3においては、化合物[VI]と化合物[Ic]との反応後、得られた化合物[Ie]を単離し、これをさらに還元することにより化合物[Ie']を得ることができる。当該還元反応は、反応を阻害しない溶媒中（例えば、水、メタノール、エタノール、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドまたはこれらの混合物など）、還元剤の存在下で行われる。

当該還元を使用する還元剤としては、カルボニル基をメチレン基に還元するのに通常使用するものであれば特に限定はなく、例えば金属水素錯化物（例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化シアノホウ素ナトリウム（ $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ）、水素化ホウ素ナトリウムなど）、ボランなどが挙げられる。該還元剤の使用量は、化合物[Ie]1モルに対して、通常1～5モル、好ましくは1～3モルである。

当該還元反応における反応温度や反応時間などの反応条件は、用いられる反応試薬や反応溶媒などによって異なり、通常、 $-30 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で、30分～10数時間である。

## 製法 4



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $B$ 、 $X$ 、 $Y$ および $U$ は前記と同義であり、 $R^{10}$ はアミノ保護基を示す。)

$R^{10}$ におけるアミノ保護基は、 $R^6$ におけるアミノ保護基と同義である。

製法 4 は、ヘテロ環化合物[I]における A が  $>N-R^5$  である場合の製造方法である。一般式[VII]の化合物（化合物[VII]ともいう）と一般式[VIII]の化合物（化合物[VIII]ともいう）とを製法 1 と同様な方法にて反応させ、一般式[IX]の化合物（化合物[IX]ともいう）を得、このもののアミノ保護基  $R^{10}$  を自体公知の方法にて脱離し、得られた一般式[X]の化合物（化合物[X]ともいう）を一般式[XI]の化合物（化合物[XI]ともいう）と反応させることによって、一般式[If]の化合物（化合物[If]ともいう）を製造する方法である。

製法 4 における化合物[X]と化合物[XI]との反応は、反応を阻害しない溶媒中、塩基の存在下にて行うことができる。該溶媒としては、例えば、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなど；およびこれらの混合物が挙げられ、化合物[XI]を溶媒として使用できる場合は、化合物[XI]を溶媒として使用してもよい。

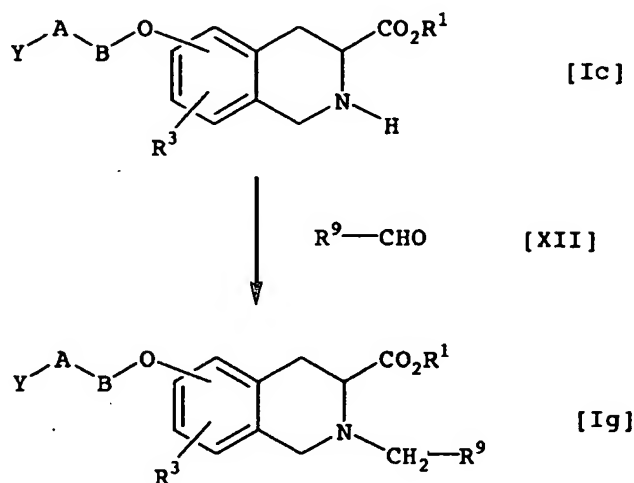
製法 4 における化合物[X]と化合物[XI]との反応で使用する塩基としては、特に限定はなく、アルカリ金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）、水酸化アルカリ金属塩（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、水素化金属化合物（例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど）などの無機塩基；アルカリ金属アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*tert*-ブトキシドなど）、アミン類（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど）などの有機塩基が挙げられる。該塩基の使用量は、化合物[X] 1 モルに対して、通常 1 ~ 5 モル、好ましくは 1 ~ 3 モルである。

製法 4 における化合物[XI]の使用量は、化合物[X] 1 モルに対して、通常 1 ~ 5 モル、好ましくは 1 ~ 3 モルである。

製法 4 における化合物[X]と化合物[XI]との反応での反応温度や反応時間な

どの反応条件は、用いられる反応試薬や反応溶媒などによって異なり、通常、 $-30 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で、30分～10数時間である。

#### 製法 5



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、A、BおよびYは前記と同義であり、 $\text{R}^9$ は式： $-\text{CH}_2-\text{R}^9$ で表される基が、置換基を有していてもよいアルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリールアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニルまたは置換基を有していてもよい複素環アルキルとなる基を示す。)

製法5は、化合物[Ic]を一般式[XII]の化合物（化合物[XII]ともいう）と反応させることによって、一般式[Ig]の化合物（化合物[Ig]ともいう）を製造する方法である。

式： $-\text{CH}_2-\text{R}^9$ で表される基における「置換基を有していてもよいアルキル」、「シクロアルキルアルキル」、「置換基を有していてもよいアリールアルキル」、「置換基を有していてもよいアルケニル」、「置換基を有していてもよいアルキニル」および「置換基を有していてもよい複素環アルキル」の定義は、 $\text{R}^2$ における定義と同じである。

製法5は、化合物[Ic]と化合物[XII]との反応を阻害しない溶媒中（例えば、水、メタノール、エタノール、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフ

ラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドまたはこれらの混合物など）、還元剤の存在下で縮合させて行われる。

製法5において使用される還元剤としては、特に限定はなく、金属水素錯化物（例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化シアノホウ素ナトリウム（ $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ）、水素化ホウ素ナトリウムなど）、ボランなどが挙げられる。

製法5における化合物[XII]の使用量は、化合物[Ic] 1モルに対して、通常1～5モル、好ましくは1～3モルであり、還元剤の使用量は、化合物[Ic] 1モルに対して、通常1～5モル、好ましくは1～3モルである。

製法5における反応温度や反応時間などの反応条件は、用いられる反応試薬や反応溶媒などによって異なり、通常、 $-30 \sim 150^\circ\text{C}$ で、30分～10数時間である。

上記製法1～5で得られたヘテロ環化合物[I]は、常法により単離することができ、必要に応じて常法、例えば再結晶法、分取用薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィーなどによって精製することができる。また、必要に応じてその塩として精製することができる。

ヘテロ環化合物[I]は、自体既知の方法によって、その医薬上許容される塩にすることができる。

本発明のヘテロ環化合物[I]またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物には、添加剤などを配合することができる。添加剤としては、例えば賦形剤（例えば、デンプン、乳糖、砂糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなど）、結合剤（例えば、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロースなど）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、タルクなど）などが挙げられる。

上記諸成分を混合した後、混合物を自体公知の手段に従い、例えばカプセル

剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、ドライシロップなどの経口投与用、または注射剤、座剤などの非経口投与用の製剤とすることができる。

ヘテロ環化合物[I]またはその医薬上許容される塩の投与量は、投与対象、症状、その他の要因によって異なるが、例えば糖尿病、糖尿病合併症または高脂血症の患者に対して、成人に経口投与する場合、1回量1～500mg/kg体重程度を、1日1～3回程度与える。

本発明のヘテロ環化合物[I]およびその医薬上許容される塩は、哺乳動物（ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ハムスターなど）に対して、優れた血糖低下作用、血中脂質低下作用、インスリン抵抗性改善作用およびPPAR活性化作用を示し、抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改善剤、糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、PPAR媒介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤として有用である。即ち、本発明のヘテロ環化合物[I]およびその医薬上許容される塩は、糖尿病、糖尿病の合併症、高脂血症、動脈硬化症、高血糖症、インスリン抵抗性耐糖能不全に起因する疾病、インスリン抵抗性に起因する疾病、肥満症、炎症、PPAR媒介疾患およびX症候群の、治療および予防に有用である。

### 実施例

次に、実施例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例1

7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸ナトリウム

(1) 2-tert-ブトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル1.50gおよび2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エタノ

ール メタンスルホン酸エステル 2.50 g を、N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、これに炭酸カリウム 2.0 g を加えて 80°C で 5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 100 ml を加え、水 100 ml、飽和食塩水 50 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、酢酸エチルを減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-tert-ブトキシカルボニル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル 1.62 g を得た。

2-tert-ブトキシカルボニル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル:

IR  $\nu$ (neat)  $\text{cm}^{-1}$ ; 2978, 2930, 1738, 1699, 1614, 1587.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.29 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.46, 1.50 (9H, s, s), 2.36 (3H, s),

2.95 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.90-3.30 (2H, m), 4.00-4.40 (4H, m),

4.51, 4.61 (2H, s, s), 4.70-4.90, 5.00-5.20 (1H, m, m),

6.60-6.90 (2H, m), 7.12 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),

7.30-7.55 (3H, m), 7.90-8.15 (2H, m).

(2) 上記 (1) で得られた化合物 5.2 g をギ酸 20 ml に溶解し、これに氷冷下で塩化水素の 8.78 N-2-プロパノール溶液 6.0 ml を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル 100 ml を加え、飽和重曹水で中和後、二層を分離した。得られた酢酸エチル層を飽和食塩水 50 ml で洗浄後、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) した。酢酸エチルを減圧下で留去し、7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル 3.6 g を得た。

7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ]

—1, 2, 3, 4—テトラヒドロイソキノリン—(3S)—カルボン酸エチル  
エステル:

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3476, 1742, 1639, 1611, 1553.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.29 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.02 (1H, s), 2.36 (3H, s), 2.80-3.10 (4H, m),  
3.50-3.80 (1H, m), 4.00-4.40 (6H, m), 6.50-6.80 (2H, m),  
7.00 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.30-7.50 (3H, m), 7.90-8.10 (2H, m).

(3) 上記(2)で得られた化合物1.11gをメタノール20mlに溶解し、これに1N水酸化ナトリウム水溶液3.0mlを加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去後、得られた結晶性残渣に水5mlを加え、結晶をろ取して表題化合物0.92gを得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3427, 1589, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm);

2.35 (3H, s), 2.60-3.10 (6H, m), 3.86 (2H, br-s), 4.14 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ),  
6.50-6.80 (2H, m), 6.94 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.40-7.60 (3H, m),  
7.75-8.05 (2H, m).

## 実施例2

2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

(1) 実施例1の(2)で得られた化合物1.40gをN,N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム(60%オイルサスペンション)160mgを加えた。これを室温で20分間攪拌後、ベンジルブロミド0.40mlを滴下し、同温度でさらに1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル50mlを加え、水50ml、飽和食塩水30mlで洗浄して乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-



2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル 1.38 gを得た。  
2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル:

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1728, 1639, 1614, 1551.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.21 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.34 (3H, s), 2.92 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
3.05-3.20 (2H, m), 3.60-4.00 (5H, m), 4.12 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
4.16 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.51 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ),  
6.68 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
7.30-7.50 (8H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

(2) 上記(1)で得られた化合物 8.20 gをテトラヒドロフラン-メタノール(3:1)の混液 80 mlに溶解し、これに2N水酸化リチウム水溶液 42 mlを加え、50°Cで2時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去してクエン酸で酸性とした後、析出した結晶をろ取した。得られた粗結晶 9.0 gをメタノールで再結晶し、表題化合物 6.33 gを得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1638, 1501.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm);

2.33 (3H, s), 2.65-3.30 (4H, m), 3.50-4.00 (5H, m), 4.00-6.20 (1H, br),  
4.13 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, br-s), 6.68 (1H, br-d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
7.01 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.32 (5H, s), 7.35-7.70 (3H, m),  
7.85-8.10 (2H, m).

### 実施例 3

2-アセチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

(1) 実施例1の(2)で得られた化合物800mgを塩化メチレン8.0mlに溶解し、氷冷下で無水酢酸0.23mlを加え、室温で10分間攪拌した。反応液に酢酸エチル30mlを加えて飽和重曹水で中和後、二層を分離した。得られた有機層を飽和食塩水10mlで洗浄して乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-アセチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル873mgを得た。

2-アセチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル:

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1732, 1651, 1555.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.12 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.13; 2.21 (3H, s, s), 2.36 (3H, s),  
2.95 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.05-3.30 (2H, m), 4.04 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
4.22 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.62 (2H, s), 5.45 (1H, dd,  $J=4.0, 5.7\text{Hz}$ ),  
6.55-6.85 (2H, m), 7.04 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.30-7.50 (3H, m),  
7.85-8.10 (2H, m).

(2) 上記(1)で得られた化合物800mgをテトラヒドロフラン-メタノール(3:1)の混液5.0mlに溶解し、これに1N水酸化リチウム水溶液3.0mlを加えて室温で30分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去してクエン酸で酸性とした。析出した結晶をろ取し、表題化合物668mgを得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3400, 1732, 1641, 1612, 1555.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

2.10, 2.17 (3H, s, s), 2.32 (3H, s), 2.70-3.30 (4H, m),  
3.90-4.20 (2H, m), 4.30-4.90 (2H, m), 5.35-5.60 (1H, m),  
6.50-6.80 (2H, m), 7.03 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.30-7.60 (3H, m),

7.80-8.10 (2H, m).

#### 実施例 4

2-メチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

(1) 実施例 1 の (2) で得られた化合物 1.0 g をメタノール 10 ml に溶解し、ホルマリン 0.4 ml および水素化シアノほう素ナトリウム 310 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下でメタノールを留去後、酢酸エチル 20 ml を加え、水 20 ml、飽和食塩水 10 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル 1.08 g を得た。

2-メチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル :

IR  $\nu(\text{neat}) \text{ cm}^{-1}$  ; 2926, 2874, 1732, 1641, 1614.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.25 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.35 (3H, s), 2.50 (3H, s),  
2.94 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.45 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ),  
3.64 (1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 3.98 (1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 4.17 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
4.20 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.56 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ),  
6.70 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
7.30-7.50 (3H, m), 7.85-8.10 (2H, m).

(2) 上記 (1) で得られた化合物 1.08 g をテトラヒドロフラン-メタノール (3 : 1) の混液 10 ml に溶解し、これに 1 N 水酸化リチウム水溶液 7.5 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、クエン酸

で酸性とした。析出した結晶をろ取し、表題化合物 0.74 g を得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1616, 1555, 1541, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.36 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.70-3.10 (4H, m), 3.40-3.60 (1H, m),

3.70-4.30 (4H, m), 6.60-6.80 (2H, m), 7.05 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ),

7.35-7.65 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

#### 実施例 5

2-ヘキサノイル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

(1) 実施例 1 の (2) で得られた化合物 1.0 g を塩化メチレン 10 ml に溶解し、氷冷下でヘキサノイルクロリド 0.41 ml およびトリエチルアミン 0.51 ml を加え、同温度で 10 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル 70 ml を加え、これを 10% クエン酸水 50 ml、飽和重曹水 50 ml、次いで飽和食塩水 50 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-ヘキサノイル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル 1.02 g を得た。

2-ヘキサノイル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル :

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1736, 1653, 1587.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

0.70-1.90 (12H, m), 2.20-2.60 (2H, m), 2.36 (3H, s),

2.95 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.10-3.20 (2H, m), 4.04 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ),

4.22 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.63 (2H, s), 5.45 (1H, dd,  $J=4.0, 5.4\text{Hz}$ ),

6.60-6.90 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=8.1Hz), 7.30-7.50 (3H, m),  
7.80-8.10 (2H, m).

(2) 上記(1)で得られた化合物1.02gをテトラヒドロフラン-メタノール(3:1)の混液10mlに溶解して1N水酸化リチウム水溶液6.0mlを加え、室温で4時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、クエン酸で酸性とした。析出した結晶をろ取し、表題化合物0.56gを得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1742, 1641, 1612, 1572.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

0.88 (3H, br-t, J=6.0Hz), 1.10-1.90 (6H, m), 2.32 (3H, s),  
2.30-2.50 (2H, m), 2.70-3.30 (4H, m), 4.07 (2H, t, J=7.0Hz),  
4.60 (2H, s), 5.40-5.60 (1H, m), 6.60-6.80 (2H, m),  
7.05 (1H, d, J=8.6Hz), 7.35-7.65 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

#### 実施例6

2-ヘキシル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

(1) 実施例1の(2)で得られた化合物1.20gをN,N-ジメチルホルムアミド12mlに溶解し、ヨウ化ヘキシル0.65mlおよび炭酸カリウム0.82gを加え、50°Cで15時間攪拌した。反応液に水100mlを加え、酢酸エチル50mlで2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水100mlで洗浄して乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-ヘキシル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル1.05gを得た。

2-ヘキシル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カ

ルボン酸エチルエステル：

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1724, 1643, 1611.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

0.88 (3H, br-t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 1.10-1.75 (11H, m), 2.35 (3H, s),  
2.50-2.80 (2H, m), 2.94 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ),  
3.68 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.83 (1H, s), 3.94 (1H, s),  
4.12 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.20 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.50-6.80 (2H, m),  
6.97 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.30-7.60 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

(2) 上記(1)で得られた化合物1.0 gをテトラヒドロフラン-メタノール(3:1)の混液10 mlに溶解し、これに2 N水酸化リチウム水溶液5.1 mlを加え、室温で11時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去してクエン酸で酸性とした。析出した結晶をろ取し、表題化合物0.80 gを得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1620, 1555, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

0.89 (3H, br-t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.00-1.45 (6H, m), 1.50-1.90 (2H, m),  
2.36 (3H, s), 2.70-3.30 (2H, m), 2.93 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ),  
3.15 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.75 (1H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.00-4.40 (4H, m),  
6.23 (1H, br-s), 6.60-6.85 (2H, m), 7.06 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
7.30-7.60 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

#### 実施例7

2-イソブチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

(1) 実施例1の(2)で得られた化合物1.40 gをN, N-ジメチルホルムアミド14 mlに溶解し、ヨウ化イソブチル1.20 mlおよび炭酸カリウム0.95 gを加え、50℃で3日間攪拌した。反応液に水100 mlを加え、酢酸エチル50 mlで2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水100 ml

1で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-イソブチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル 1.15 gを得た。

2-イソブチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル:

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1719, 1645, 1614, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

0.89 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.19 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.70-1.90 (1H, m),  
2.35 (3H, s), 2.10-2.50 (2H, m), 2.94 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
3.02 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.66 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.83 (1H, s),  
3.92 (1H, s), 4.16 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.20 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
6.45-6.75 (2H, m), 6.97 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.25-7.50 (3H, m),  
7.85-8.10 (2H, m).

(2) 上記(1)で得られた化合物 1.05 gをテトラヒドロフラン-メタノール (3:1)の混液 10 mlに溶解し、2 N水酸化リチウム水溶液 5.7 mlを加え、室温で24時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去してクエン酸で酸性とした。析出した結晶をろ取し、表題化合物 0.83 gを得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3339, 1620, 1553, 1508.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

0.95 (3H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 1.01 (3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.95-2.15 (1H, m),  
2.36 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.94 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ),  
3.16 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.70 (1H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.11 (2H, s),  
4.18 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.84 (1H, br-s), 6.60-6.90 (2H, m),  
7.49 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.25-7.50 (3H, m), 7.85-8.10 (2H, m).

## 実施例 8

2-シクロヘキシルメチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

(1) 実施例 1 の (2) で得られた化合物 1.40 g を N, N-ジメチルホルムアミド 14 ml に溶解してシクロヘキシルメチルブロミド 1.44 ml および炭酸カリウム 0.95 g を加え、50℃で2日間攪拌した。反応液に水 100 ml を加え、酢酸エチル 50 ml で2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 100 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-シクロヘキシルメチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル 1.0 g を得た。

2-シクロヘキシルメチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル:

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1728, 1638, 1614, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

0.80-2.00 (11H, m), 1.19 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.36 (3H, s),  
2.40-2.55 (2H, m), 2.94 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.00 (2H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ),  
3.65 (1H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 3.82 (1H, s), 3.92 (1H, s),  
4.05 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.16 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.50-6.80 (2H, m),  
6.97 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.30-7.50 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

(2) 上記 (1) で得られた化合物 0.95 g をテトラヒドロフラン-メタノール (3:1) の混液 28 ml に溶解して 2N 水酸化リチウム水溶液 7.13 ml を加え、室温で3日間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、クエン酸で酸性とした。析出した結晶をろ取し、表題化合物 0.76 g を得た。



IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3319, 1624, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

0.70-2.10 (11H, m), 2.36 (3H, s), 2.40-2.55 (2H, m),  
2.93 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.16 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.70 (1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ),  
4.00-4.30 (4H, m), 5.30 (1H, br-s), 6.60-6.90 (2H, m),  
7.08 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.30-7.50 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

#### 実施例 9

7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(3-フェニルプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

(1) 実施例 1 の (2) で得られた化合物 1.40 g を N,N-ジメチルホルムアミド 14 ml に溶解して 3-フェニルプロピルブロミド 0.78 ml および炭酸カリウム 0.95 g を加え、50°C で 22 時間攪拌した。反応液に水 100 ml を加え、酢酸エチル 50 ml で 2 回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 100 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(3-フェニルプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル 1.05 g を得た。

7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(3-フェニルプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル:

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1720, 1647, 1612, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.17 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.60-2.05 (2H, m), 2.35 (3H, s),  
2.50-2.80 (4H, m), 2.94 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.04 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ),  
3.67 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.84 (1H, s), 3.94 (1H, s),

4.04 (2H, t, J=7.1Hz), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 6.50-6.80 (2H, m),  
7.07 (1H, d, J=9.0Hz), 7.20 (5H, s), 7.10-7.50 (3H, m),  
7.80-8.10 (2H, m).

(2) 上記(1)で得られた化合物1.0gをテトラヒドロフラン-メタノール(3:1)の混液10mlに溶解して2N水酸化リチウム水溶液4.77mlを加え、室温で10時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、クエン酸で酸性とした。析出した結晶をろ取し、表題化合物0.66gを得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3346, 1616, 1556, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.70-2.20 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.40-2.70 (4H, m), 2.70-3.30 (2H, m),  
2.92 (2H, t, J=6.3Hz), 3.10 (2H, d, J=7.0Hz), 3.65 (1H, t, J=7.0Hz),  
3.90-4.30 (4H, m), 5.12 (1H, br-s), 6.55-6.80 (2H, m),  
6.90-7.25 (6H, m), 7.25-7.55 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

#### 実施例10

2-ベンゾイル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

(1) 実施例1の(2)で得られた化合物1.4gを塩化メチレン14mlに溶解して氷冷下ベンゾイルクロリド0.48mlおよびトリエチルアミン0.72mlを加え、同温度で15分間攪拌した。反応液に酢酸エチル100mlを加え、10%クエン酸水50ml、飽和重曹水50ml、次いで飽和食塩水50mlで順次洗浄して乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-ベンゾイル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル1.16gを得た。

2-ベンゾイル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-

イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -  
カルボン酸エチルエステル:

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1734, 1638, 1612, 1591.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

0.75-1.15 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.93 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ),

3.05-3.25 (2H, m), 3.85-4.40 (4H, m), 4.20-4.80 (2H, m),

5.00-5.60 (1H, m), 6.47 (1H, br-s), 6.72 (1H, br-d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),

7.05 (1H, br-d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.30-7.60 (8H, m),

7.80-8.10 (2H, m).

(2) 上記(1)で得られた化合物1.0gをテトラヒドロフラン-メタノール(3:1)の混液10mlに溶解し、1N水酸化リチウム水溶液6.0mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水20mlを加え、酢酸エチル10mlで洗浄した。得られた水層を6N塩酸で酸性とし、ジエチルエーテル20mlで2回抽出した。ジエチルエーテル層を飽和食塩水30mlで洗浄して乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )後、減圧下でジエチルエーテルを留去した。得られた残渣をメタノールで再結晶し、表題化合物0.75gを得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1730, 1636, 1551.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

2.32 (3H, s), 2.87 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.00-3.35 (2H, m),

4.02 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.40-4.90 (2H, m), 4.90-5.30 (1H, br),

5.00-5.65 (1H, m), 6.40 (1H, br-s), 6.50-6.80 (1H, m),

7.03 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.60 (8H, m), 7.75-8.05 (2H, m).

#### 実施例 11

2-ベンジル-7-[2-(N-メチル-N-(ピリジン-2-イル)アミノ)  
エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボ  
ン酸ナトリウム

(1) 2-ベンジル-7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソ

キノリン- (3S) -カルボン酸エチルエステル 1.38 g を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム (60% オイルサスベンジオン) 210 mg を加えた。室温で 30 分間攪拌後、これに 2- (N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ) エタノール・メタンスルホン酸エステル 1.30 g を加え、同温度でさらに 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 50 ml を加え、水 50 ml、飽和食塩水 30 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-ベンジル-7- [2- (N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸エチルエステル 1.44 g を得た。

2-ベンジル-7- [2- (N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸エチルエステル :

IR  $\nu$  (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ; 2978, 2932, 1732, 1695, 1614.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.23 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.44 (9H, s), 2.95 (3H, s),

3.08 (2H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.60-4.30 (7H, m),

6.50 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, dd,  $J=2.0, 8.1\text{Hz}$ ),

7.01 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.20-7.50 (5H, m).

(2) 上記 (1) で得られた化合物 1.44 g をギ酸 7.0 ml に溶解して塩化水素の 8.78 N-2-プロパノール溶液 2.0 ml を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル 100 ml を加えて飽和重曹水で中和後、二層を分離した。得られた酢酸エチル層を飽和食塩水 50 ml で洗浄後、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) した。減圧下で酢酸エチルを留去し、2-ベンジル-7- (2-メチルアミノエトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸エチルエステル 1.08 g を得た。

2-ベンジル-7-(2-メチルアミノエトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル:

IR  $\nu$  (neat)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3332, 1732, 1612, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.22 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.41 (1H, br-s), 2.49 (3H, s),  
2.95 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.08 (2H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.60-4.25 (7H, m),  
6.52 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.70 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ),  
7.00 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.50 (5H, m).

(3) 上記(2)で得られた化合物1.05gを2-クロロピリジン2.0mlに溶解し、140°Cで16時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-ベンジル-7-[2-(N-メチル-N-(ピリジン-2-イル)アミノ)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル0.5gを得た。

2-ベンジル-7-[2-(N-メチル-N-(ピリジン-2-イル)アミノ)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル:

IR  $\nu$  (neat)  $\text{cm}^{-1}$ ; 2932, 2905, 1732, 1597, 1560, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.22 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.06 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.11 (3H, s),  
3.60-4.30 (11H, m), 6.40-6.80 (4H, m), 6.97 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
7.20-7.50 (6H, m), 8.00-8.20 (1H, m).

(4) 上記(3)で得られた化合物488mgをテトラヒドロフラン-メタノール(3:1)の混液5.0mlに溶解して1N水酸化ナトリウム水溶液2.2mlを加え、室温で6時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、水10mlを加え、食塩で過飽和状態とした後、酢酸エチル30mlで3回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水10mlで洗浄して乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固形物をろ取し、

表題化合物 356 mg を得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1597, 1497.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.95-3.20 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.40-4.20 (9H, m),

6.40-6.70 (4H, m), 6.92 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.50 (3H, m),

7.90-8.15 (1H, m).

## 実施例 12

2-ベンジル-7-[2-(5-エチル-ピリジン-2-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸ナトリウム

(1) 2-ベンジル-7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル 1.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム (60% オイルサスペンション) 200 mg を加え、室温で 3.0 分間攪拌して、溶液 (A) を得た。一方、5-エチル-2-ピリジンエタノール 1.5 g およびトリエチルアミン 1.68 ml を塩化メチレン 40 ml に溶解した。これに氷冷下で無水トリフルオロメタンスルホン酸 2.0 ml を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水 30 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、減圧下で塩化メチレンを留去した。得られた 5-エチル-2-ピリジンエタノール トリフルオロメタンスルホン酸エステル 2.81 g を前記溶液 (A) に加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル 100 ml を加え、水 50 ml、飽和食塩水 50 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-ベンジル-7-[2-(5-エチル-ピリジン-2-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル 0.58 g を得た。

2-ベンジル-7-[2-(5-エチル-ピリジン-2-イル)エトキシ]-

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸エチルエステル:

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1732, 1612, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.22 (6H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.61 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.07 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ),  
3.18 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.72 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.81 (1H, s),  
3.90 (4H, s), 4.13 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.27 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ),  
6.51 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ),  
6.98 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.10-7.50 (7H, m), 8.00-8.20 (1H, m).

(2) 上記(1)で得られた化合物0.94gをテトラヒドロフラン-メタノール(3:1)の混液40mlに溶解して2N水酸化ナトリウム水溶液6.0mlを加え、40℃で2時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、これに水10mlを加え、食塩で過飽和状態とした後、酢酸エチル30mlで3回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水10mlで洗浄して乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、固形物をろ取り、表題化合物0.58gを得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1576, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  (ppm);

1.22 (6H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.63 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.90-3.20 (4H, m),  
3.72 (1H, s), 3.85 (1H, s), 3.95-4.35 (5H, m), 4.27 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ),  
6.40-6.75 (2H, m), 6.91 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.65 (7H, m),  
8.20-8.35 (1H, m).

### 実施例13

2-ベンジル-7-[2-(インドリン-1-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

(1) 2-ベンジル-7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル1.0gをN,N-ジメチル

ホルムアミド 10 ml に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム (60% オイルサスペンション) 154 mg を加えた。同温度で 30 分間攪拌後、1-(2-プロモエチル) インドリン 1.09 g を加えて室温でさらに 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 100 ml を加え、水 100 ml、飽和食塩水 50 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-ベンジル-7-[2-(インドリン-1-イル) エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル 1.18 g を得た。

2-ベンジル-7-[2-(インドリン-1-イル) エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル:

IR  $\nu$  (neat)  $\text{cm}^{-1}$ ; 2926, 2843, 1732, 1609, 1493.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.22 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.95 (2H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 3.08 (2H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ),  
3.20-3.60 (3H, m), 3.60-4.30 (10H, m), 6.40-6.80 (4H, m),  
6.80-7.20 (3H, m); 7.20-7.50 (5H, m).

(2) 上記 (1) で得られた化合物 1.17 g をテトラヒドロフラン-メタノール (3:1) の混液 24 ml に溶解して 1N 水酸化リチウム水溶液 7.69 ml を加え、50 °C で 1 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、クエン酸で酸性とした。析出した結晶をろ取し、表題化合物 0.93 g を得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1634, 1609, 1491.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

2.95 (2H, br-t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 3.16 (2H, br-d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.25-3.60 (3H, m),  
3.60-4.40 (8H, m), 4.07 (2H, s), 4.10 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ),  
4.13 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.60-6.30 (1H, br), 6.30-6.85 (4H, m),  
6.85-7.20 (3H, m), 7.32 (5H, s).

#### 実施例 14

2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イ



ル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) - カ  
ルボン酸エチルエステル

2-ベンジル-7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) - カルボン酸エチルエステル 10.0 g および 2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エタノール メタンスルホン酸エステル 18.01 g を N, N-ジメチルホルムアミド 200 ml に溶解し、この溶液に炭酸カリウム 13.3 g を加えて 80°C で 10 時間攪拌した。反応液に水 1 L を加え、酢酸エチル 200 ml で 2 回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 500 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 7.06 g を得た。

IR および NMR スペクトラムは実施例 2 の (1) と一致した。

実施例 15

7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ]  
- 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) - カルボン酸メチル  
エステル

(1) 2-tert-ブトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) - カルボン酸メチルエステル 15.16 g および 2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エタノールメタンスルホン酸エステル 20.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 300 ml に溶解し、炭酸カリウム 19.7 g を加えて 80°C で 3.5 時間攪拌した。反応液に水 1 L を加え、酢酸エチル 300 ml で 2 回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 500 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-tert-ブトキシカルボニル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) - カルボン酸メチルエステル 14.0 g を得た。

2-tert-ブトキシカルボニル-7-[2-(5-メチル-2-フェニル  
オキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノ  
リン- (3S)-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.46, 1.50 (9H, s, s), 2.36 (3H, s), 2.95 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
2.90-3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.21 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
4.50, 4.60 (2H, s, s), 4.70-4.90, 5.00-5.20 (1H, m, m),  
6.60-6.90 (2H, m), 7.12 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.30-7.55 (3H, m),  
7.90-8.15 (2H, m).

(2) 上記(1)で得られた化合物14.0gをギ酸42mlに溶解し、氷  
冷下、塩化水素の8.78N-2-プロパノール溶液10.7mlを加え、室  
温で20分間攪拌した。反応液に酢酸エチル300mlおよび水500mlを  
加え、重曹で中和後、二層を分離した。得られた酢酸エチル層を飽和食塩水5  
00mlで洗浄して乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得  
られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物9.  
4gを得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3560, 1744, 1643, 1612, 1578, 1553, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.92 (1H, s), 2.36 (3H, s), 2.80-3.20 (4H, m), 3.60-3.85 (1H, m),  
3.76 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.21 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ),  
6.57 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6\text{Hz}$ ),  
7.00 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.30-7.60 (3H, m), 7.85-8.15 (2H, m).

#### 実施例 16

2-(4-メトキシベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキ  
サゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノ  
リン-(3S)-カルボン酸

(1) 実施例15の化合物800mgをN, N-ジメチルホルムアミド8m

1に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム（60%オイルサスペンション）96mgを加え、室温で30分間攪拌後、4-メトキシベンジルクロリド0.41mlを滴下し、50℃でさらに3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル50mlを加え、水50ml、飽和食塩水30mlで洗浄、乾燥（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）後、減圧下酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-（4-メトキシベンジル）-7-〔2-（5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル）エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-（3S）-カルボン酸メチルエステル0.82gを得た。

2-（4-メトキシベンジル）-7-〔2-（5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル）エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-（3S）-カルボン酸メチルエステル：

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1736, 1638, 1614, 1553, 1514

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.35 (3H, s), 2.93 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.05 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ),  
3.66 (3H, s), 3.70-4.00 (8H, m), 4.17 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ),  
6.50 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6\text{Hz}$ ),  
6.85 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.28 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ),  
7.30-7.50 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

(2) 上記(1)で得られた化合物450mgをテトラヒドロフラン-メタノール(3:1)の混液10mlに溶解して2N水酸化リチウム水溶液2.5mlを加え、室温で3時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、クエン酸で酸性とした。析出した結晶をろ取し、表題化合物350mgを得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3288, 1612, 1555, 1514.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.35 (3H, s), 2.93 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.18 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
3.70-4.10 (5H, m), 3.77 (3H, s), 4.17 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.50 (1H, br-s),  
6.60 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.65-6.95 (3H, m), 7.08 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),

7.20-7.60 (5H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

#### 実施例 17

2-(4-メトキシベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル

実施例 16 の (1) と同様にして表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ;

1.21 (3H, t, J=7.0Hz), 2.34 (3H, s), 2.91 (2H, t, J=7.0Hz),  
3.04 (2H, d, J=5.5Hz), 3.60-3.95 (8H, m), 4.12 (2H, q, J=7.0Hz),  
4.15 (2H, t, J=7.0Hz), 6.51 (1H, d, J=2.0Hz),  
6.67 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 6.75-7.00 (3H, m), 7.15-7.50 (5H, m),  
7.85-8.10 (2H, m).

#### 実施例 18

2-(4-メチルベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

(1) 実施例 15 の化合物 800 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 8.0 ml に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム (60% オイルサスベンジョン) 96 mg を加えた。室温で 30 分間攪拌後、α-クロロ-p-キシレン 0.40 ml を滴下し、50℃で 3 時間、さらに室温で 15 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 50 ml を加え、水 50 ml、飽和食塩水 30 ml で洗浄して乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-(4-メチルベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル 0.90 g を得た。

2-(4-メチルベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサ

ゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン  
- (3S) -カルボン酸メチルエステル:

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1736, 1639, 1614, 1595, 1551.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

2.34 (6H, s), 2.93 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.06 (2H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ),  
3.50-4.00 (5H, m), 3.65 (3H, s), 4.17 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ),  
6.51 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6\text{Hz}$ ),  
6.98 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.11 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
7.30-7.55 (3H, m), 7.80-8.15 (2H, m).

(2) 上記(1)で得られた化合物608mgをテトラヒドロフラン-メタ  
ノール(3:1)の混液17mlに溶解して1N水酸化リチウム水溶液6.1  
mlを加え、室温で3時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、クエン酸で酸性  
とした。析出した結晶をろ取し、表題化合物400mgを得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1620, 1555, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

2.32 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.93 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
3.17 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.65-4.05 (5H, m), 4.17 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
4.73 (1H, br-s), 6.60 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ),  
6.95-7.60 (8H, m), 7.85-8.10 (2H, m).

#### 実施例19

2-(4-メチルベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサ  
ゾール-4-イル) エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン  
-(3S)-カルボン酸エチルエステル

実施例18の(1)と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.21 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.34 (3H, s), 2.92 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
3.05 (2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.71 (1H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.80 (1H, s),

3.92 (1H, s), 4.12 (2H, q, J=7.0Hz), 4.16 (2H, t, J=7.0Hz),  
 6.51 (1H, d, J=2.0Hz), 6.68 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz),  
 6.98 (1H, d, J=8.4Hz), 7.00-7.60 (7H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

#### 実施例 20

#### 2-ベンジル-7-[2-(6-カルボキシインドリン-1-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

(1) 2-ベンジル-7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル 1.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム (60% オイルサスペンション) 154 mg を加えた。同温度で 30 分間攪拌後、1-(2-ブロモエチル)-6-メトキシカルボニルインドリン 1.36 g を加え、さらに室温で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 100 ml を加え、水 100 ml、飽和食塩水 50 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-ベンジル-7-[2-(6-メトキシカルボニルインドリン-1-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル 1.18 g を得た。

2-ベンジル-7-[2-(6-メトキシカルボニルインドリン-1-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル:

IR  $\nu(\text{neat}) \text{ cm}^{-1}$ ; 2949, 2841, 1717, 1611, 1587, 1497.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.23 (3H, t, J=7.2Hz), 2.99 (2H, t, J=8.8Hz), 3.00-3.25 (2H, m),  
 3.35-4.35 (13H, m), 3.87 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=2.4Hz),  
 6.70 (1H, dd, J=2.4, 8.3Hz), 6.90-7.20 (3H, m), 7.20-7.55 (6H, m).

(2) 上記 (1) で得られた化合物 1.31 g をテトラヒドロフラン-メタノール (3:1) の混液 33 ml に溶解して 1 N 水酸化リチウム水溶液 15.

3 ml を加え、50 °C で 2 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、クエン酸で酸性とした。析出した結晶をろ取し、表題化合物 1.0 g を得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3400, 1693, 1612, 1497.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  (ppm);

2.96 (2H, br-t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.15-3.75 (3H, m), 3.80-4.50 (10H, m),

6.65-7.70 (11H, m).

#### 実施例 21

2-(4-フルオロベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

(1) 実施例 15 で得られた化合物 1.00 g を N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、これに 4-フルオロベンジルクロリド 0.46 ml、炭酸カリウム 0.53 g およびヨウ化カリウム 0.21 g を加え、50 °C で 1.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 50 ml を加え、水 100 ml、飽和食塩水 100 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-(4-フルオロベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル 0.92 g を得た。

2-(4-フルオロベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル:

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1738, 1639, 1616, 1551, 1510

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

2.35 (3H, s), 2.93 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.07 (2H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ),

3.55-4.00 (5H, m), 3.65 (3H, s), 4.18 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ),

6.51 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.70 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6\text{Hz}$ ), 6.80-7.15 (3H, m),

7.15-7.50 (5H, m), 7.80-8.15 (2H, m).

(2) 上記(1)の化合物 900 mg をテトラヒドロフラン-メタノール(3:1)の混液 18 ml に溶解して 1 N 水酸化リチウム水溶液 8.9 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、クエン酸で酸性とした。析出した結晶をろ取し、表題化合物 0.68 g を得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3398, 1614, 1555, 1510.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.36 (3H, s), 2.94 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.15 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ),

3.45-4.00 (5H, m), 4.19 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ),

6.75 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6\text{Hz}$ ), 6.90-7.55 (8H, m), 7.90-8.10 (2H, m).

## 実施例 22

2-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル 0.60 g を塩化メチレン 6 ml に溶解し、氷冷下でヒバロイルクロリド 0.22 ml およびトリエチルアミン 0.32 ml を加え、同温度で 15 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル 100 ml を加え、10% クエン酸水 50 ml、飽和重曹水 50 ml および飽和食塩水 50 ml で順次洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン-メタノール(3:1)の混液 18 ml に溶解し、1 N 水酸化リチウム水溶液 4.6 ml を加え、50°C で 30 分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、これに水 20 ml を加えた後クエン酸を加えて酸性とし、酢酸エチル 50 ml で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 30 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去し、表題化合物 0.65 g を得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1734, 1630, 1612, 1553.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.24 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.80-4.00 (1H, br), 2.92 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ),  
2.95-3.15 (2H, m), 4.18 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ),  
4.41, 4.91 (2H, ABq,  $J=18.1\text{Hz}$ ), 4.90-5.15 (1H, m),  
6.77 (1H, dd,  $J=2.0, 8.1\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ),  
7.09 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.30-7.65 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

### 実施例 23

2-(2,2-ジメチルプロピル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニル  
オキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキ  
ノリン-(3S)-カルボン酸

実施例 22 の表題化合物 1.66 g をピリジン 16.6 ml に溶解し、水素  
化ホウ素ナトリウム 1.36 g を加え、100°C で 4 時間攪拌した。10%ク  
エン酸水を加えて酸性とし、酢酸エチル 100 ml で抽出した。酢酸エチル層  
を 10%クエン酸水 100 ml および飽和食塩水 50 ml で順次洗浄して乾燥  
( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲル  
カラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 0.84 g を得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3391, 3279, 1668, 1645, 1616, 1597, 1497.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

0.96 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.46, 2.73 (2H, ABq,  $J=13.9\text{Hz}$ ),  
2.93 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.03-3.23 (2H, m), 3.57-3.78 (1H, m),  
3.91, 4.18 (1H, ABq,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 4.17 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ),  
5.60-6.05 (1H, br), 6.60 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ),  
7.04 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.30-7.55 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

### 実施例 24

2-(2,2-ジメチルプロピル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニル  
オキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキ  
ノリン-(3S)-カルボン酸

(1) 2-(2, 2-ジメチルプロピル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル

2-(2, 2-ジメチルプロピル)-7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル 1.5 g および 2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エタノール メタンスルホン酸エステル 2.59 g をトルエン 45 ml に溶解し、炭酸カリウム 2.24 g および テトラエチルアンモニウムフルオリド 0.60 g を加え、80℃で3時間攪拌した。反応液を水 50 ml および飽和食塩水 50 ml で順次洗浄して乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 後、減圧下でトルエンを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-(2, 2-ジメチルプロピル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル 2.77 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ;

0.88 (9H, s), 2.35, 2.58 (2H, ABq, J=14.5Hz), 2.36 (3H, s),  
2.46 (2H, t, J=6.8Hz), 2.95-3.20 (2H, m), 3.60 (3H, s),  
3.60-3.80 (1H, m), 3.85-4.20 (2H, m), 4.19 (2H, t, J=6.8Hz),  
6.54 (1H, d, J=2.0Hz), 6.68 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz),  
6.98 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.50 (3H, m), 7.85-8.05 (2H, m).

(2) 上記(1)の化合物 5.0 g をテトラヒドロフラン-メタノール (3 : 1) の混液 130 ml に溶解し、1 N 水酸化リチウム水溶液 54 ml を加え、50℃で3.5時間攪拌した。6 N 塩酸で酸性とし、減圧下で溶媒を留去後、酢酸エチル 200 ml で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 100 ml で洗浄して乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をエタノール 25 ml に溶解して水 150 ml を加え、室温で攪拌下に晶析させた。析出晶をろ取り、表題化合物 4.52 g を得た。

IRおよび<sup>1</sup>H-NMRスペクトラムは実施例23と一致した。

#### 実施例25

2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸塩酸塩

実施例2の表題化合物675mgを75%エタノール10.1mlに加熱溶解し、6N塩酸2.23mlを加え、室温で2時間静置晶析させた。析出晶をろ取し、表題化合物625mgを得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3398, 1734, 1680, 1641, 1620, 1587, 1574, 1551.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.36 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=6.0Hz), 3.00-3.70 (2H, m),  
4.19 (2H, t, J=6.0Hz), 4.25-4.75 (5H, m),  
4.80-6.70 (2H, br), 6.70-7.05 (2H, m),  
7.20 (1H, d, J=8.6Hz), 7.30-7.77 (8H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

#### 実施例26

2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸ナトリウム

実施例2の表題化合物1.0gをメタノール10mlに懸濁し、2.09N水酸化ナトリウムのメタノール溶液1.02mlを加え、溶解後、減圧下でメタノールを留去した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え、析出晶をろ取し、表題化合物1.03gを得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1638, 1589, 1503.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.33 (3H, s), 2.55-3.60 (6H, m), 3.60-4.30 (5H, m), 6.47 (1H, s),  
6.60 (1H, d, J=8.6Hz), 6.92 (1H, d, J=8.6Hz), 7.00-7.67 (8H, m),  
7.67-8.05 (2H, m).

## 実施例 27

2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 7 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル  
オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキ  
ノリン - (3 S) - カルボン酸塩酸塩

実施例 23 の表題化合物 2.1 g をメタノール 10.5 ml に溶解し、8.78 N 塩化水素のイソプロパノール溶液 1.07 ml、次いで酢酸エチル 50 ml を加え、室温で攪拌下に晶析させた。析出晶をろ取り、表題化合物 1.03 g を得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3362, 3206, 1740, 1672, 1612, 1576, 1553.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm);

1.12 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.65-3.50 (6H, m), 4.21 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ),  
4.40-4.80 (3H, m), 4.85-6.50 (2H, br), 6.90 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ),  
6.94 (1H, s), 7.21 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.35-7.65 (3H, m),  
7.80-8.05 (2H, m).

## 実施例 28

2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 7 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル  
オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキ  
ノリン - (3 S) - カルボン酸硫酸塩

実施例 23 の表題化合物 0.5 g をメタノール 1.25 ml に溶解し、硫酸 0.3 ml、次いで水 16.8 ml を加え、室温で攪拌下に晶析させた。析出晶をろ取り、表題化合物 0.25 g を得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3400, 1715, 1650, 1615, 1550.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm);

0.93 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.40-3.30 (6H, m), 3.75-4.45 (5H, m),  
4.60-6.50 (2H, br), 6.70 (1H, br-s), 6.74 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ),  
7.06 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.25-7.65 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

## 実施例 29

2-(2,2-ジメチルプロピル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニル  
オキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキ  
ノリン-(3S)-カルボン酸トシル酸塩

実施例23の表題化合物0.5gおよびp-トルエンスルホン酸0.28g  
をエタノール10mlに加熱溶解した。室温で攪拌下に晶析後、析出晶をろ取  
し、表題化合物0.3gを得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3047, 1734, 1645, 1612, 1514.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm);

1.07 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.70-3.50 (6H, m),  
4.21 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 4.40-4.80 (3H, m), 6.80-7.35 (5H, m),  
7.35-7.65 (5H, m), 7.75-8.05 (2H, m), 8.40-12.00 (2H, br).

実施例30

2-(2,2-ジメチルプロピル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニル  
オキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキ  
ノリン-(3S)-カルボン酸フマル酸塩

実施例23の表題化合物1.0gおよびフマル酸0.23gをメタノール5  
mlに溶解し、水5mlを加え、室温で攪拌下に晶析させた。析出晶をろ取し、  
表題化合物0.94gを得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3500, 3395, 1680, 1650, 1625, 1575, 1550.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm);

0.85 (9H, s), 2.00-6.30 (2H, br), 2.35 (3H, s),  
2.32, 2.59 (2H, ABq,  $J=14.9\text{Hz}$ ), 2.75-3.10 (2H, m),  
2.85 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.45-4.30 (3H, m), 4.15 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ),  
6.61 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, s), 6.66 (1H, dd,  $J=2.2, 8.4\text{Hz}$ ),  
7.00 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.35-7.65 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

実施例31

2-(2,2-ジメチルプロピル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニル

オキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸カルシウム

実施例 23 の表題化合物 0.9 g をエタノール 9 ml に溶解し、0.04 N 水酸化カルシウム水溶液 54 ml を加え、室温で攪拌下に晶析させた。析出晶をろ取し、表題化合物 0.79 g を得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3396, 1638, 1611, 1556, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  (ppm) ;

0.87 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.36, 2.58 (2H, ABq,  $J=14.0\text{Hz}$ ),  
2.80-3.10 (2H, m), 2.90 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.30-3.80 (3H, m),  
4.15 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ),  
6.60 (1H, dd,  $J=2.4, 8.2\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.30-7.60 (3H, m),  
7.80-8.05 (2H, m).

実施例 1 ~ 24 に準じて以下の化合物を合成した。

実施例 32

2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-tert-ブチルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3458, 1682, 1618, 1587, 1510.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.32 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.83 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ),  
3.18 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.65-4.40 (7H, m), 5.60 (1H, br-s),  
6.56 (1H, br-s), 6.73 (1H, br-d), 7.06 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
7.20-7.55 (5H, m).

実施例 33

2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-(チオフェン-2-イル) オキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3423, 1616, 1578, 1510.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.31 (3H, s), 2.70-3.10 (4H, m), 3.40-4.00 (4H, m), 3.39 (2H, s),

4.11 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, br-s), 6.67 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),

7.01 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.05-7.80 (3H, m), 7.32 (5H, s).

#### 実施例 3 4

2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-イソプロピルオキサゾール-4-  
-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-  
-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3456, 1684, 1614, 1576, 1510.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.21 (6H, m), 2.19 (3H, s), 2.70-3.10 (5H, m), 3.50-4.20 (5H, m),

6.40-6.85 (2H, m), 7.01 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.34 (5H, br-s).

#### 実施例 3 5

2-ブチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)  
エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボ  
ン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3382, 1722, 1614, 1554, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

0.88 (3H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.10-1.95 (4H, m), 2.36 (3H, s),

2.75-3.40 (6H, m), 3.71 (2H, br-t), 3.95-4.25 (4H, m),

6.57-7.57 (6H, m), 7.80-8.10 (3H, m).

#### 実施例 3 6

2-ベンジル-7-{2-[5-メチル-2-(2-メチルプロベニル)オキ  
サゾール-4-イル]エトキシ}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリ  
ン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3443, 3300, 1695, 1655, 1622, 1543, 1508.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.89 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.79 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ),  
2.90-3.20 (2H, m), 3.50-4.00 (4H, m), 3.93 (2H, s),  
4.07 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.99 (1H, s), 6.58 (1H, s),  
6.67 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.33 (5H, s).

### 実施例 37

2-ベンジル-7-{2-[2-(3-ブテニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル]エトキシ}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3442, 1688, 1614, 1578, 1508.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.23 (3H, s), 2.49 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 2.65-2.90 (4H, m),  
3.05-3.30 (2H, m), 3.75-4.50 (8H, m), 4.90-5.20 (2H, m),  
5.65-6.10 (1H, m), 6.58 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, dd,  $J=1.7, 8.2\text{Hz}$ ),  
7.07 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.35 (5H, s).

### 実施例 38

2-アリル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3335, 1690, 1618, 1553, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.35 (3H, s), 2.70-3.15 (4H, m), 3.38 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ),  
3.55-4.00 (3H, m), 4.16 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.40-5.50 (1H, br),  
5.00-5.40 (2H, m), 5.60-6.10 (1H, m), 6.65 (1H, s),  
6.69 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.35-7.65 (3H, m),  
7.75-8.10 (2H, m).

### 実施例 39



7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-  
2-(2-プロピニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3  
S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3383, 3306, 3221, 1692, 1622, 1508.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.00-6.40 (1H, br), 2.35 (3H, s), 2.70-3.10 (4H, m), 3.10-3.25 (1H, m),  
3.50-4.00 (5H, m), 4.17 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.66 (1H, s),  
6.70 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.30-7.70 (3H, m),  
7.85-8.05 (2H, m).

実施例 4 0

2-(2-プロテニル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール  
-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3  
S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3447, 3342, 1684, 1620, 1556.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.67 (3H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 2.35 (3H, s), 2.70-3.10 (4H, m),  
3.20-3.50 (2H, m), 3.50-4.00 (3H, m), 4.16 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ),  
4.35-5.20 (1H, br), 5.25-5.90 (2H, m), 6.55-6.90 (2H, m),  
7.01 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.35-7.70 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

実施例 4 1

2-ベンジル-7-[(インドリン-3-イル)エトキシ]-1,2,3,4-  
テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1611, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.60-2.30 (2H, m), 2.80-4.20 (10H, m), 3.91 (2H, s), 4.20-6.00 (1H, br),  
6.25-7.10 (7H, m), 7.33 (5H, s).

実施例 4 2

2-(3-ブテニル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3425, 1682, 1612, 1555.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.10-2.40 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.60-3.15 (6H, m), 3.50-4.00 (3H, m),  
4.17 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.40-5.40 (1H, br), 4.85-5.25 (2H, m),  
5.55-6.10 (1H, m), 6.50-6.85 (2H, m), 7.01 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ),  
7.35-7.70 (3H, m), 7.75-8.05 (2H, m).

#### 実施例 4 3

7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-ペンタノイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1742, 1639, 1611, 1572, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

0.88 (3H, br-t), 1.05-1.75 (4H, m), 2.15-2.70 (2H, m), 2.35 (3H, s),  
2.70-3.30 (4H, m), 4.18 (2H, br-t), 4.30-4.90 (2H, m),  
4.90-5.25 (1H, m), 6.60-6.95 (2H, m), 7.08 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ),  
7.35-7.70 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m), 11.00-13.00 (1H, br).

#### 実施例 4 4

7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(4-ペンテノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1742, 1641, 1611, 1570.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.15-2.70 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.70-3.30 (4H, m), 4.18 (2H, br-t),  
4.37-5.50 (5H, m), 5.60-6.15 (1H, m), 6.60-6.95 (2H, m),

7.09 (1H, d, J=7.7Hz), 7.30-7.75 (3H, m), 7.75-8.15 (2H, m),  
11.00-13.00 (1H, br).

#### 実施例 4 5

2 - (3 - メチル - 2 - ブテノイル) - 7 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニ  
ルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソ  
キノリン - (3 S) - カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1738, 1641, 1611, 1555.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.87 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.70-3.30 (4H, m), 4.18 (2H, br-t),  
4.49 (1H, d, J=18.0Hz), 4.76 (1H, d, J=18.0Hz), 4.95-5.22 (1H, m),  
5.75-6.10 (1H, m), 6.50-6.90 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=7.5Hz),  
7.20-7.60 (3H, m), 7.60-8.05 (2H, m), 11.00-13.00 (1H, br).

#### 実施例 4 6

2 - (3, 3 - ジメチルブチリル) - 7 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル  
オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキ  
ノリン - (3 S) - カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1738, 1639, 1611, 1583, 1555.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.02 (9H, s), 2.36 (5H, s), 2.73-3.20 (4H, m), 4.17 (2H, t, J=7.0Hz),  
4.50 (1H, d, J=9.0Hz), 4.83 (1H, d, J=9.0Hz), 5.12 (1H, t, J=6.0Hz),  
6.60-6.95 (2H, m), 7.10 (1H, d, J=7.0Hz), 7.35-7.65 (3H, m),  
7.80-8.05 (2H, m), 11.00-13.00 (1H, br).

#### 実施例 4 7

2 - ベンジル - 7 - メトキシ - 6 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサ  
ゾール - 4 - イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン  
- (3 R S) - カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1722, 1628, 1553, 1520.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.36 (3H, s), 3.00 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.10-3.35 (2H, m),  
3.80-4.10 (3H, m), 3.75 (3H, s), 4.23 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
5.80-6.20 (1H, br), 6.50, 6.72 (2H, s, s), 7.20-7.60 (8H, m),  
7.80-8.10 (2H, m).

#### 実施例 48

7-〔2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ〕  
-2-(ピリジン-2-イルメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキ  
ノリン-(3S)-カルボン酸ナトリウム

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1609, 1575, 1554, 1502.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.32 (3H, s), 2.60-3.20 (4H, m), 3.20-3.90 (5H, m),  
4.08 (2H, br-t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 6.15-6.40 (1H, m), 6.40-6.70 (1H, m),  
7.75-8.20 (3H, m), 7.20-7.65 (4H, m), 7.75-8.10 (2H, m),  
8.25-8.60 (1H, m).

#### 実施例 49

2-ベンジル-7-(3-メチル-3-フェニルブトキシ)-1, 2, 3, 4  
-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1612, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.32 (6H, s), 2.02 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.80-3.10 (2H, m),  
3.40-4.00 (5H, m), 3.88 (2H, s), 4.10-6.00 (1H, br),  
6.36 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.53 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6\text{Hz}$ ),  
6.96 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.10-7.55 (10H, m).

#### 実施例 50

2-ベンジル-7-(3, 3-ジメチル-4-フェニルブトキシ)-1, 2,  
3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1611, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

0.87 (6H, s), 1.61 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.54 (2H, s), 2.85-3.15 (2H, m),  
3.50-4.20 (5H, m), 3.91 (2H, s), 4.20-6.00 (1H, br), 6.60 (1H, br-s),  
6.67 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.05-7.50 (10H, m).

#### 実施例 5 1

2-ベンジル-7-(2-イソプロピルベンゾオキサゾール-6-イル)メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1632, 1585, 1572, 1501.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.37 (6H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.85-3.45 (4H, m), 3.50-4.20 (6H, m),  
5.12 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.77 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ),  
7.04 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.25-7.85 (8H, m).

#### 実施例 5 2

2-ベンジル-7-(2-tert-ブチルベンゾオキサゾール-6-イル)メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1611, 1583, 1562, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.42 (9H, s), 2.85-3.10 (2H, br), 3.50-4.20 (6H, m),  
5.13 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.77 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
7.04 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.50 (6H, m), 7.55-7.65 (1H, m),  
7.70 (1H, s).

#### 実施例 5 3

2-ベンジル-7-(2-tert-ブチルベンゾオキサゾール-5-イル)メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1717, 1645, 1612, 1553.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.43 (9H, s), 2.85-3.15 (2H, m), 3.50-4.15 (3H, m), 3.90 (2H, s),  
5.11 (2H, s), 6.69 (1H, br-s), 6.75 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ),  
7.03 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.10-7.50 (6H, m), 7.65 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ),  
7.71 (1H, br-s).

#### 実施例 5 4

7 - (2 - t e r t - ブチルベンゾオキサゾール - 6 - イル) メトキシ - 2 -  
(2, 2 - ジメチルプロピル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン -  
(3 S) - カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1740, 1612, 1560, 1508.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.10 (9H, s), 1.43 (9H, s), 2.79, 3.19 (2H, ABq,  $J=13.6\text{Hz}$ ),  
3.20-3.45 (3H, m), 4.25-4.55 (4H, br), 5.20 (2H, s),  
6.96 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, s), 7.20 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ),  
7.40 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, s).

#### 実施例 5 5

2 - ベンジル - 7 - (2 - イソプロピルベンゾオキサゾール - 5 - イル) メト  
キシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3 S) - カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1634, 1587, 1570, 1501.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.37 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.90-3.15 (2H, m), 3.25 (1H, quintet,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
3.50-4.30 (7H, m), 5.11 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.76 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ),  
7.04 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.20-7.50 (6H, m), 7.55-7.65 (1H, m),  
7.70 (1H, s).

#### 実施例 5 6

7 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ]

2-(ピリジン-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸ナトリウム

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3420, 3177, 1639, 1558, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.34 (3H, s), 2.70-3.05 (4H, m), 3.10-3.60 (3H, m),

3.98 (2H, br-t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.10-4.25 (2H, m), 6.51 (1H, br-s),

6.61 (1H, br-d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, br-d,  $J=8.7\text{Hz}$ ),

7.25-7.65 (5H, m), 7.75-8.00 (2H, m), 8.46 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

実施例 57

7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-[(ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸ナトリウム

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3385, 1624, 1566, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.31, 2.36 (3H, s, s), 2.75-3.05 (2H, m), 3.05-3.30 (2H, m),

4.00-4.30 (2H, m), 4.50-5.30 (3H, m), 6.60-6.80 (2H, m)

7.03 (1H, dd,  $J=2.0, 8.5\text{Hz}$ ), 7.30-7.75 (5H, m),

7.75-8.10 (3H, m), 8.50-8.70 (1H, m).

実施例 58

2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1736, 1639, 1612, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.34 (3H, s), 2.92 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.07 (2H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ),

3.64 (3H, s), 3.64-4.00 (5H, m), 4.17 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ),

6.51 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ),

6.98 (1H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.60 (8H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

実施例 5 9

2-ベンジル-7-[2-(2-シクロプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3470, 1684, 1618, 1583, 1510.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

0.70-1.10 (4H, m), 1.80-2.20 (1H, m), 2.16 (3H, s),

2.60-2.85 (2H, m), 2.90-3.15 (2H, m), 3.50-4.20 (5H, m),

6.50-6.80 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=8.1Hz), 7.34 (5H, s).

実施例 6 0

2-(3-メチル-2-ブテニル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3447, 3335, 1670, 1668, 1622, 1556, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.61 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.70-3.20 (4H, m)

3.39 (2H, d, J=7.0Hz), 3.50-4.01 (3H, m), 4.16(2H, t, J=7.0Hz),

4.35-5.60 (1H, br), 5.25 (1H, br-t), 6.67 (1H, s),

6.71 (1H, d, J=8.4Hz), 7.02 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.70 (8H, m),

7.75-8.10 (2H, m).

実施例 6 1

2-(2,2-ジメチルプロピル)-7-[2-(5-メチル-2-tert-ブチルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1717, 1614, 1566, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;



0.97 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.24 (3H, s),  
2.44, 2.68 (2H, ABq, J=13.9Hz),  
2.84 (2H, t, J=6.7Hz), 3.00-3.22 (2H, m), 3.65 (3H, t, J=6.1Hz),  
3.83, 4.08 (2H, ABq, J=15.1Hz), 4.07 (2H, t, J=6.7Hz),  
6.58 (1H, d, J=1.7Hz), 6.72 (1H, dd, J=1.7, 8.4Hz),  
7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.50-8.20 (1H, br)

#### 実施例 6 2

2-ベンジル-7-[2-(1-ブテニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル]エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3470, 1682, 1614, 1585, 1512.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.07 (3H, t, J=7.5Hz), 2.05-2.20 (1H, m), 2.26 (3H, s),  
2.50-3.00 (3H, m), 3.65-4.45 (7H, m), 5.92 (1H, br-s),  
6.17 (1H, d, J=16.3Hz), 6.45-6.85 (3H, m),  
7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.34 (5H, s).

#### 実施例 6 3

2-ベンジル-7-[2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-メチルオキサゾール-4-イル]エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1722, 1614, 1568, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

0.95 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.55 (2H, s), 2.60-3.00 (2H, m),  
3.00-3.30 (2H, m), 3.80-4.40 (7H, m), 6.64 (1H, br-s),  
6.70 (1H, d, J=8.8Hz), 7.02 (1H, d, J=8.8Hz),  
7.32 (5H, s), 7.80 (1H, br-s).

#### 実施例 6 4

2-(2,2-ジメチルプロピル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニル  
オキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキ  
ノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル塩酸塩

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3400, 1744, 1676, 1614, 1589, 1574, 1553, 1508.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.12 (9H, s), 1.23 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.36 (3H, s),

2.60-3.60 (6H, m), 4.00-4.40 (4H, m), 4.40-6.00 (4H, m),

6.88 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ),

7.35-7.70 (8H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

#### 実施例 6 5

7-(ベンゾフラン-2-イルメトキシ)-2-ベンジル-1,2,3,4-  
テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1632, 1587, 1501.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.00-6.50 (1H, br), 2.85-3.15 (2H, m), 3.50-4.10 (3H, m),

3.91 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.60-7.80 (8H, m), 7.33 (5H, s).

#### 実施例 6 6

2-イソブチリル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-  
-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-  
-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1736, 1639, 1612, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.02 (6H, br-d), 2.35 (3H, s), 2.65-3.30 (5H, m),

4.00-5.30 (6H, m), 6.60-6.95 (2H, m), 7.09 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ),

7.25-7.70 (8H, m), 7.70-8.10 (2H, m).

#### 実施例 6 7

7-[2-(ベンゾフラン-2-イル)エトキシ]-2-ベンジル-1,2,

3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1634, 1585, 1501.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.80-3.10 (2H, m), 3.19 (2H, br-t), 3.45-4.10 (3H, m),

3.90 (2H, s), 4.25 (2H, br-t), 6.50-7.80 (9H, m), 7.33 (5H, s).

## 実施例 6 8

7- [2- (5-エチルピリジン-2-イル) エトキシ] -2-ヘキサノイル  
-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

0.87 (3H, br-t), 1.05-1.85 (9H, m), 2.15-2.55 (4H, m),

2.55-3.75 (4H, m), 4.00-4.90 (4H, m), 5.25-5.50 (1H, m),

6.40-7.10 (4H, m), 7.75 (1H, br-d), 8.15 (1H, br-d), 8.52 (1H, br-s).

## 実施例 6 9

2-カルボキシメチル-7- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール  
-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3  
S) -カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1620, 1585, 1556, 1508.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.35 (3H, s), 2.70-3.15 (4H, m), 3.41, 3.65 (2H, ABq,  $J=17.5\text{Hz}$ ),

3.70-4.00 (3H, m), 4.16 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.00-11.00 (1H, br),

6.64 (1H, s), 6.69 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ),

7.20-7.70 (8H, m), 7.70-8.05 (2H, m).

## 実施例 7 0

2- [3- (メトキシカルボニル) プロピオニル] -7- [2- (5-メチル  
-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テト  
ラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1732, 1652, 1554, 1505.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.33 (3H, s), 2.50-3.40 (7H, m), 3.65 (3H, s), 4.07 (2H, br-t),  
4.45-5.50 (3H, m), 5.60-6.20 (1H, br), 6.59 (1H, br-s),  
6.67 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.20-7.60 (3H, m),  
7.80-8.10 (2H, m).

#### 実施例 7 1

2 - [ 3 - (エトキシカルボニル) プロピル ] - 7 - [ 2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3 S) - カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3375, 1733, 1620, 1555, 1505.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.18 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ); 1.76-2.15 (2H, m), 2.15-2.50 (2H, m),  
2.35 (3H, s), 2.70-3.35 (6H, m), 3.60-4.40 (7H, m),  
5.27 (1H, br-s), 6.61 (1H, br-s), 6.73 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
7.03 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.25-7.55 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

#### 実施例 7 2

2 - ベンジル - 6 - [ 2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3 R S) - カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1634, 1614, 1499.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.35 (3H, s), 2.65-3.25 (4H, m), 3.40-4.00 (3H, m),  
3.90 (2H, s), 4.17 (2H, br-t), 6.20-10.00 (1H, br),  
6.50-7.00 (2H, m), 6.71 (1H, s), 7.30-7.70 (3H, m),  
7.32 (5H, s), 7.75-8.15 (2H, m).

#### 実施例 7 3

2 - (3 - アセチルベンジル) - 7 - [ 2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキ

サゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1682, 1620, 1508.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.33 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.70-3.20 (4H, m),

3.50-4.30 (5H, m), 3.97 (2H, s), 6.50-6.90 (2H, m),

7.02 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.30-8.00 (9H, m).

実施例 7 4

2 - (2-アセチルベンジル) - 7 - [2 - (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1668, 1643, 1614, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.70-3.20 (4H, m),

3.30-4.30 (5H, m), 6.57 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ),

6.66 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),

7.20-7.75 (7H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

実施例 7 5

2 - ベンジル - 7 - [ (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) メトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3462, 1680, 1614, 1556, 1508.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.41 (3H, s), 2.83-3.20 (2H, m), 3.44-4.20 (5H, m),

4.91 (2H, s), 6.73 (1H, br-s), 6.77 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ),

7.34 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.34 (5H, s),

7.40-7.68 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

## 参考例 1

2-tert-ブトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル

(1) 3, 5-ジヨード-L-チロシン・2水和物 25.0 g を濃塩酸 250 ml に懸濁し, 1, 2-ジメトキシエタン 18 ml および 37%ホルマリン 20 ml を順に加え, 30分で 75℃まで昇温した。反応液にさらに濃塩酸 120 ml、1, 2-ジメトキシエタン 9 ml および 37%ホルマリン 10 ml を加え, 75℃で 18時間攪拌した。析出晶をろ取して 1, 2-ジメトキシエタン 20 ml で洗浄し, 7-ヒドロキシ-6, 8-ジヨード-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸 塩酸塩 12.8 g を得た。

7-ヒドロキシ-6, 8-ジヨード-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸 塩酸塩:

IR (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1751, 1599, 1578.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

3.00-3.30 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.30 (1H, dd,  $J=5.9, 9.5\text{Hz}$ ),

7.71 (1H, s).

(2) 上記 (1) で得られた化合物 12.8 g をエタノール 500 ml に懸濁して濃塩酸 10 ml を加え, 15時間還流した。減圧下でエタノールを留去した後, 酢酸エチル 300 ml を加え, 飽和重曹水 100 ml、飽和食塩水 100 ml で洗浄した。乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後, 減圧下で酢酸エチルを留去し, 7-ヒドロキシ-6, 8-ジヨード-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル 11.11 g を得た。

7-ヒドロキシ-6, 8-ジヨード-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.29 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.80-3.00 (2H, m), 3.30-4.10 (5H, m),

4.23 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, s).

(3) 10% Pd-C 350 mg をメタノール 60 ml に懸濁させ、これにトリエチルアミン 2.0 ml および上記 (2) で得られた化合物 2.80 g を加え、室温、 $29.4 \times 10^4 \text{Pa}$  ( $3.0 \text{kgf/cm}^2$ ) で3時間接触水素添加した。Pd-C をろ去し、減圧下でメタノールを留去した。得られた残渣に酢酸エチル 100 ml を加え、飽和食塩水 100 ml で洗浄した。乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去し、7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル 1.14 g を得た。

7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル:

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1732, 1607, 1516.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.28 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.80-3.10 (3H, m), 3.60-3.80 (1H, m),

3.97 (2H, s), 4.05-4.20 (4H, m), 6.43 (1H, s), 6.50-6.80 (1H, m),

6.92 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

(4) 上記 (3) で得られた化合物 1.13 g をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解してジ-tert-ブチルジカーボネート 1.50 g を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 30 ml を加え、飽和食塩水 20 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 1.51 g を得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3260, 1756, 1671, 1615, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.29 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.47 (9H, s), 3.08 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ),

4.21 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.41 (1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ),

4.60-5.25 (1H, m), 4.65 (1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 5.00-6.00 (1H, br),

6.50-6.80 (2H, m), 6.98 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

## 参考例 2

2-tert-ブトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル

参考例 1 と同様にして表題化合物を得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3261, 1755, 1672, 1614, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.47 (9H, s), 3.08 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.63 (3H, s),  
4.40 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 4.60-5.25 (1H, m), 4.66 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ),  
5.60-6.60 (1H, br), 6.50-6.80 (2H, m), 6.99 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

## 参考例 3

2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)エタノール メタンスルホン酸エステル

塩化メチレン 200 ml に 2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)エタノール 20 g および トリエチルアミン 19.2 ml を加え、これに 0°C でメタンスルホンクロリド 9.52 ml を滴下後、同温で 15 分間攪拌した。10%クエン酸水 200 ml、飽和重曹水 100 ml および飽和食塩水 100 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で塩化メチレンを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 21.45 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

2.53 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.94 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
4.52 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.30-7.50 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

## 参考例 4

2-ベンジル-7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル

参考例 1 の (3) で得られた化合物 8.1 g を N, N-ジメチルホルムアミド 80 ml に溶解し、これに トリエチルアミン 2.0 ml および ベンジルプロ



ミド 4.57 ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水 500 ml を加え、酢酸エチル 200 ml で 2 回抽出した。合わせた酢酸エチル層を飽和食塩水 500 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 10.46 g を得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3410, 1717, 1624, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.22 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.06 (2H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 3.66 (1H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ),  
3.78 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.13 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
6.37 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.56 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ),  
6.92 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.50 (5H, m).

#### 参考例 5

#### 2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)エタノール メ タンスルホン酸エステル

(1) 2-(メチルアミノ)エタノール 3.5 ml をテトラヒドロフラン 150 ml に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネート 12.5 g を加え、室温で 20 分間攪拌した。減圧下でテトラヒドロフランを留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)エタノール 6.35 g を得た。

2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)エタノール :

IR  $\nu$  (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3423, 2976, 2934, 2882, 1674.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.43 (9H, s), 2.89 (3H, s), 3.34 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ),  
3.67 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.00-6.00 (1H, br).

(2) 上記 (1) で得られた化合物 505 mg を塩化メチレン 20 ml に溶解してトリエチルアミン 0.5 ml およびメタンスルホンクロリド 0.25 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。塩化メチレン 30 ml を加え、飽和食塩

水 20 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) した。減圧下で塩化メチレンを留去し、表題化合物 720 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.46 (9H, s), 2.94 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.54 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ),

4.33 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ).

#### 参考例 6

##### 1-(2-ブロモエチル) インドリン

1, 2-ジブロモエタン 58.0 ml にインドリン 5.0 g およびトリエチルアミン 28.7 ml を加え、90°C で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 200 ml を加え、飽和食塩水 400 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 4.09 g を得た。

IR  $\nu(\text{neat}) \text{ cm}^{-1}$  ; 2924, 2845, 1607, 1489.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.99 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ); 3.45 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.49 (4H, s),

6.40-6.75 (2H, m), 6.90-7.20 (2H, m).

#### 参考例 7

##### 1-(2-ブロモエチル) - 6-メトキシカルボニルインドリン

1, 2-ジブロモエタン 15.7 ml に 6-メトキシカルボニルインドリン 2.41 g およびトリエチルアミン 7.8 ml を加え、90°C で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 150 ml を加え、飽和食塩水 300 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 1.71 g を得た。

IR  $\nu(\text{neat}) \text{ cm}^{-1}$  ; 1713, 1611, 1499.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

3.03 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.53 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.53 (4H, s),

3.88 (3H, s), 6.00-6.20 (2H, m), 7.39 (1H, dd,  $J=1.5, 7.8\text{Hz}$ ).

### 試験例 1 血糖低下作用（方法 A）

インスリン抵抗性により糖尿病を発症し、高血糖および高インスリン血症を示す自然発症糖尿病モデルである、雄性 K K - A' マウスの尾静脈より非絶食下で採血し、市販測定キット（グルコース C I I - テストワコー、和光純薬製）を用い血漿中のグルコースを測定した。各群の血漿中のグルコースの平均値と標準偏差がほぼ等しくなるように、1 群 5 匹として対照群と投与群とに割り付けた。翌日から各被験化合物を 5 % アラビアゴム溶液に懸濁もしくは溶解し、4 日間にわたり投与群に連日経口投与した。対照群には 5 % アラビアゴム溶液を経口投与した。最終投与約 24 時間後に非絶食下で尾静脈より採血し、血漿中のグルコースを測定した。血糖低下率は以下の式より求めた。結果を表 1 に示す。

血糖低下率（%）＝〔（対照群の血漿グルコース平均値－被験化合物投与群の血漿グルコース平均値）／対照群の血漿グルコース平均値〕×100

表1 血糖低下作用(方法A)

被験化合物	投与量 (mg/kg)	血糖低下率 (%)	被験化合物	投与量 (mg/kg)	血糖低下率 (%)
実施例 2	10	38.3	実施例40	30	46.3
	30	60.6	実施例41	30	11.1
実施例 3	30	11.8	実施例42	10	27.6
実施例 5	10	34.1		30	49.6
	30	43.4	実施例43	30	27.5
実施例 6	10	10.7	実施例44	30	48.0
	30	12.2	実施例45	30	12.6
実施例 7	10	11.4	実施例46	30	28.6
	30	17.4	実施例48	30	16.1
実施例 9	30	20.3	実施例49	30	11.1
実施例12	10	12.0	実施例50	30	11.4
実施例16	30	34.5	実施例51	30	20.0
実施例18	30	39.7	実施例52	30	26.3
実施例21	30	43.4	実施例53	30	13.6
実施例23	10	24.3	実施例54	30	10.8
	30	42.9	実施例55	30	13.9
実施例32	30	36.4	実施例58	30	19.1
実施例33	30	38.8	実施例67	30	10.6
実施例34	30	23.5	実施例69	30	12.5
実施例35	30	22.1	実施例70	30	15.2
実施例36	30	28.4	実施例71	30	10.5
実施例37	30	11.1	実施例72	30	15.9
実施例38	30	28.0	実施例73	30	14.8
実施例39	30	30.7			

## 試験例2 血糖低下作用(方法B)

インスリン抵抗性により糖尿病を発症し、高血糖および高インスリン血症を示す自然発症糖尿病モデルである、雄性KK-A<sup>y</sup>マウスの尾静脈より非絶食下で採血し、市販測定キット(グルコースCII-テストワコー、和光純薬製)を用いて血漿中のグルコースを測定した。各群の血漿中のグルコースの平均値

と標準偏差がほぼ等しくなるように、1群5匹として対照群と投与群とに割り付けた。翌日から粉末飼料（CE-2、クレア）に各被験化合物を0.1（w/w）%混合し、4日間にわたり混餌投与した。対照群には通常粉末飼料を与えた。5日目に非絶食下で尾静脈より採血し、血漿中のグルコースを測定した。血糖低下率は、以下の式より求めた。結果を表2に示す。

血糖低下率（%）＝〔（対照群の血漿グルコース平均値－被験化合物投与群の血漿グルコース平均値）／対照群の血漿グルコース平均値〕×100

表2 血糖低下作用(方法B)

被験化合物	血糖低下率(%)
実施例 2	69.2
実施例10	42.4

### 試験例3 トリグリセリド低下作用

インスリン抵抗性により糖尿病を発症し、高血糖および高インスリン血症を示す自然発症糖尿病モデルである、雄性KK-A<sup>y</sup>マウスの尾静脈より非絶食下で採血し、市販測定キット（トリグリセリドG-テストワコー、和光純薬製）を用いて血漿中のトリグリセリドを測定した。各群の血漿中のトリグリセリドの平均値と標準偏差がほぼ等しくなるように、1群5匹として対照群と投与群とに割り付けた。翌日から各被験化合物を5%アラビアゴム溶液に懸濁もしくは溶解し、4日間にわたり投与群に連日経口投与した。対照群には5%アラビアゴム溶液を経口投与した。最終投与約24時間後に非絶食下で尾静脈より採血し、血漿中のトリグリセリドを測定した。トリグリセリドの低下率は以下の式より求めた。結果を表3に示す。

トリグリセリド低下率（%）＝〔（対照群の血漿トリグリセリド平均値－被験化合物投与群の血漿トリグリセリド平均値）／対照群の血漿トリグリセリド平均値〕×100

表3 トリグリセリド低下作用

被験化合物	投与量 (mg/kg)	トリグリセリド 低下率(%)	被験化合物	投与量 (mg/kg)	トリグリセリド 低下率(%)
実施例 2	10	39.5	実施例38	30	30.0
	30	54.3	実施例39	30	15.6
実施例 4	10	14.3	実施例40	30	36.1
実施例 5	30	30.9	実施例42	30	31.6
実施例11	10	11.2	実施例43	30	20.9
実施例12	10	22.9	実施例44	30	19.1
実施例16	30	19.8	実施例49	30	17.0
実施例18	30	45.5	実施例50	30	35.7
実施例21	30	24.4	実施例51	30	10.7
実施例23	10	30.4	実施例52	30	26.6
	30	50.4	実施例56	30	14.0
実施例32	30	32.5	実施例58	30	24.7
実施例33	30	42.0	実施例59	30	13.7
実施例34	30	17.3	実施例69	30	15.2
実施例35	30	12.4	実施例72	30	24.0
実施例36	30	13.7	実施例73	30	15.4

#### 試験例4 インスリン抵抗性糖尿病マウスにおける血糖およびインスリン低下作用

インスリン抵抗性により糖尿病を発症し、高血糖および高インスリン血症を示す自然発症糖尿病モデルである、KK-A<sup>y</sup>マウスを用いてインスリン抵抗性改善作用を調べた。12週齢の雄性KK-A<sup>y</sup>マウスの尾静脈より非絶食下で採血し、市販測定キット（グルコースCII-テストワコー、和光純薬製）を用いて血漿中のグルコースを測定した。各群の血漿中のグルコースおよび体重の平均値と標準偏差がほぼ等しくなるように、1群5匹として対照群と投与群とに割り付けた。投与群に、翌日から5%アラビアゴム水溶液に懸濁した被験化合物10mg/kgを1日1回、4日間経口投与した。対照群には5%アラビアゴム水溶液を経口投与した。最終投与24時間後に非絶食下で尾静脈より採

血し、血漿中のグルコースおよびインスリン濃度を測定した。結果を表4に示す。

即ち、各被験化合物は10 mg/kgで血漿中のグルコースを低下させ、同時に血漿中のインスリン濃度を減少させた。これは被験化合物がインスリン分泌作用によるのではなく、インスリン感受性増強作用（インスリン抵抗性改善作用）により血糖を低下させ、ひいては高インスリン血症を改善することを示している。

表4 血糖およびインスリン低下作用

被験化合物	被験化合物の 投与量 (mg/kg)	血糖 (mg/dl)	インスリン (ng/ml)
対照群	0	507	43
実施例 2	10	313	26
実施例23	10	382	28
実施例32	10	402	30
実施例42	10	308	27

#### 試験例5 3T3-L1細胞におけるトリグリセリド蓄積促進作用

80% confluent状態の3T3-L1細胞の培養培地を除き、0.25%トリプシン-EDTA溶液で細胞を剥離した。5%FBS-DMEM(除いた培地と等量)加え、得られた細胞浮遊液を25℃、100×gで1分遠心分離し、細胞を沈殿させて上清を除いた。細胞を適量の5%FBS-DMEM培地に再懸濁して細胞数をカウントした。1×10<sup>5</sup> cells/mlとなるように5%FBS-DMEM培地で調製して24穴プレートに1mlずつ分注した。37℃、5%CO<sub>2</sub>通気条件で2日間培養し、post confluent状態であることを確認し、培養上清を0.5mM-IBMX含有培地に交換して2日間培養した後、10ng/mlインスリンおよび10<sup>-7</sup>Mの被験化合物含有培地に交換してさらに4日間培養した。培養上清を除去後、細胞を0.

1% SDS 溶液で融解し、トリグリセリドの量を測定した。被験化合物のインスリン増強作用によるトリグリセリド蓄積率 (%) を以下の式から求めた。得られた結果を表 5 に示す。

$$\left[ \left( \text{被験化合物添加時のトリグリセリド量} - \text{対照のトリグリセリド量} \right) / \text{対照のトリグリセリド量} \right] \times 100$$

表 5 トリグリセリド蓄積促進作用

被験化合物	トリグリセリド蓄積率 (%)	被験化合物	トリグリセリド蓄積率 (%)
実施例 2	260.4	実施例 33	222.5
実施例 5	233.0	実施例 37	277.3
実施例 8	275.5	実施例 39	258.0
実施例 16	288.9	実施例 40	231.0
実施例 21	284.9	実施例 42	193.6
実施例 23	214.2	実施例 62	327.8
実施例 32	181.2		

#### 発明の効果

本発明のヘテロ環化合物[I]およびその医薬上許容される塩は、優れた血糖および血中脂質低下作用、インスリン抵抗性改善作用およびPPAR活性化作用を示し、抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改善剤、糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、PPAR媒介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤として有用である。即ち、糖尿病、糖尿病の合併症、高脂血症、動脈硬化症、高血糖症、インスリン抵抗性耐糖能不全に起因する疾病、インスリン抵抗性に起因する疾病、肥満症、炎症、PPAR媒介疾患およびX症候群の、治療および予防に有用である。本発明のヘテロ環化合物[I]は、これまでのインスリン抵抗性改善剤の有効成分と用いられてきた化合物と全く異なった構造を有しており、これらを提供することにより、抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改

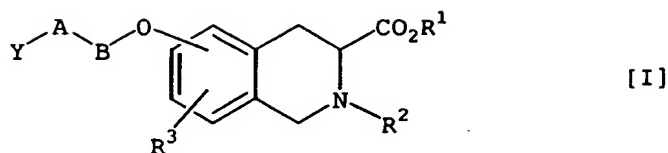


善剤、糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、PPAR媒介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤に多様性を持たせ、選択範囲を広げることになる。

本出願は日本で出願された平成11年特許願第345543号および特願2000-295108を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含するものである。

## 請求の範囲

## 1. 一般式[I]



(式中、 $R^1$ は水素原子または低級アルキルを示し、

$R^2$ は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよい複素環アルキルまたは $-COR^4$  (式中、 $R^4$ は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアリールアルキルまたは置換基を有していてもよい複素環残基を示す) を示し、

$R^3$ は水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシを示し、

Aは単結合または $>N-R^5$  (式中、 $R^5$ は水素原子または低級アルキルを示す) を示し、

Bは低級アルキレンを示し、

Yは置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環残基を示す)

で表されるヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

## 2. 一般式[I]中、

$R^1$ が水素原子または低級アルキルであり、

$R^2$ が水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールアルキルまたは $-COR^4$  (式中、 $R^4$ は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を

有していてもよいアリールアルキルである) であり、  
 $R^3$  が水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシであり、  
 $A$  が単結合または  $>N-R^5$  (式中、 $R^5$  は水素原子または低級アルキルである)  
であり、  
 $B$  が低級アルキレンであり、かつ  
 $Y$  が置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環残基である、  
請求の範囲 1 記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

3. 一般式[I]中、

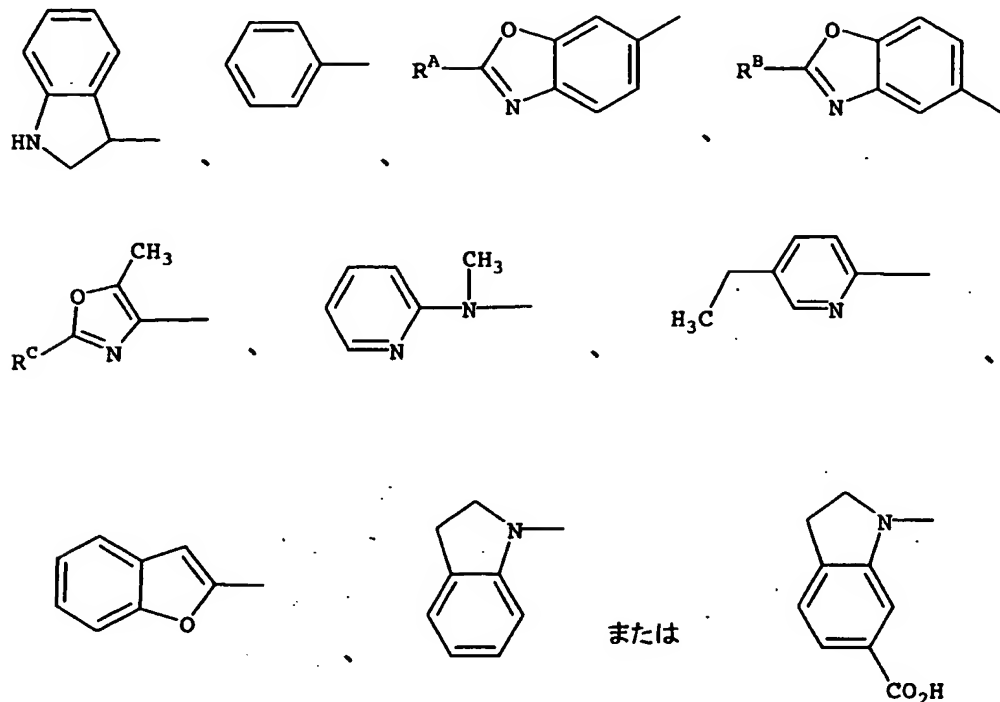
$R^1$  が水素原子または低級アルキルであり、  
 $R^2$  が水素原子、アルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリールアルキル、アルケニル、アルキニル、複素環アルキルまたは  $-CO$   
 $R^4$  (式中、 $R^4$  はアルキル、アルケニルまたはアリールである) であり、  
 $R^3$  が水素原子または低級アルコキシであり、  
 $A$  が単結合または  $>N-R^5$  (式中、 $R^5$  は低級アルキルである) であり、  
 $B$  が低級アルキレンであり、かつ  
 $Y$  がアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環残基である、  
請求の範囲 1 記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

4. 一般式[I]中、

$R^1$  が水素原子または低級アルキルであり、  
 $R^2$  が水素原子、アルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリールアルキルまたは  $-COR^4$  (式中、 $R^4$  はアルキルまたはアリールである) であり、  
 $R^3$  が水素原子であり、  
 $A$  が単結合または  $>N-R^5$  (式中、 $R^5$  は低級アルキルである) であり、  
 $B$  が低級アルキレンであり、かつ  
 $Y$  が置換基を有していてもよい芳香族複素環残基である、

請求の範囲 1 記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

5. 一般式[I]において、Y-A-が



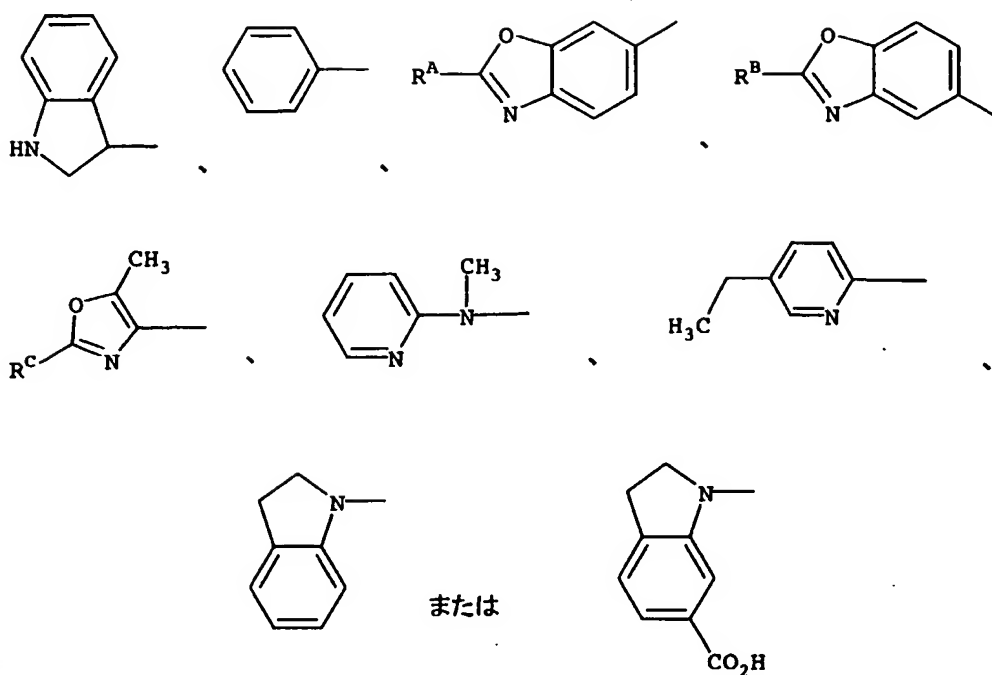
(式中、 $R^A$ はイソプロピルまたはtert-ブチルを示し、

$R^B$ はイソプロピルまたはtert-ブチルを示し、

$R^C$ はイソプロピル、tert-ブチル、フェニル、チオフェン-2-イル、2-メチルプロベニル、3-ブテニル、シクロプロピル、1-ブテニルまたは2,2-ジメチルプロピルを示す)

である請求の範囲 1 記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

6. 一般式[I]において、Y-A-が



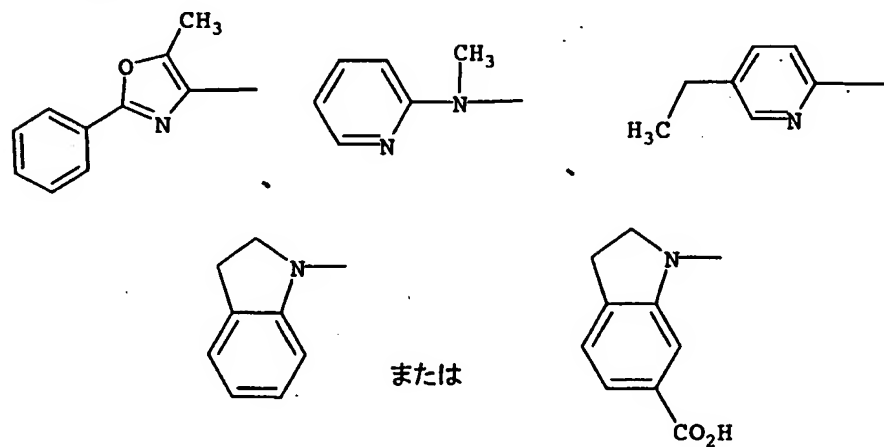
(式中、R<sup>A</sup>はイソプロピルまたはtert-ブチルを示し、

R<sup>B</sup>はイソプロピルまたはtert-ブチルを示し、

R<sup>C</sup>はイソプロピル、tert-ブチル、フェニル、チオフェン-2-イル、2-メチルプロベニルまたは3-ブテニルを示す)

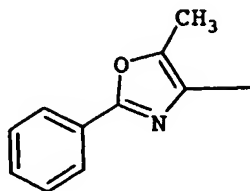
である請求の範囲1記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

7. 一般式[I]において、Y-A-が



である請求の範囲 1 記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

8. 一般式[I]において、Y-A-が



である請求の範囲 1 記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

9. 一般式[I]のヘテロ環化合物が、下記化合物(1)～(67)のいずれかである請求の範囲 1 記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩；

(1) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(2) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(3) 2-アセチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(4) 2-メチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(5) 2-ヘキサノイル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(6) 2-ヘキシル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(7) 2-イソブチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

ーカルボン酸、

(8) 2-シクロヘキシルメチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(9) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(3-フェニルプロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(10) 2-ベンゾイル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(11) 2-ベンジル-7-[2-(N-メチル-N-(ピリジン-2-イル)アミノ)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(12) 2-ベンジル-7-[2-(5-エチル-ピリジン-2-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(13) 2-ベンジル-7-[2-(インドリン-1-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(14) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル、

(15) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル、

(16) 2-(4-メトキシベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(17) 2-(4-メトキシベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニ

ルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル、

(18) 2-(4-メチルベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(19) 2-(4-メチルベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル、

(20) 2-ベンジル-7-[2-(6-カルボキシインドリン-1-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(21) 2-(4-フルオロベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(22) 2-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(23) 2-(2, 2-ジメチルプロピル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(24) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-tert-ブチルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(25) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-(チオフェン-2-イル)オキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(26) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-イソプロピルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3



S) -カルボン酸、

(27) 2-ブチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(28) 2-ベンジル-7-{2-[5-メチル-2-(2-メチルプロベニル)オキサゾール-4-イル]エトキシ}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(29) 2-ベンジル-7-{2-[2-(3-ブテニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル]エトキシ}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(30) 2-アリル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(31) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(2-プロビニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(32) 2-(2-ブテニル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(33) 2-ベンジル-7-[(インドリン-3-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(34) 2-(3-ブテニル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(35) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-ペンタノイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(36) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(4-ペンテノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(37) 2-(3-メチル-2-ブテノイル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(38) 2-(3,3-ジメチルブチリル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(39) 2-ベンジル-7-メトキシ-6-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3RS)-カルボン酸、

(40) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(ピリジン-2-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(41) 2-ベンジル-7-(3-メチル-3-フェニルブトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(42) 2-ベンジル-7-(3,3-ジメチル-4-フェニルブトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(43) 2-ベンジル-7-(2-イソプロピルベンゾオキサゾール-6-イル)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(44) 2-ベンジル-7-(2-tert-ブチルベンゾオキサゾール-6-イル)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(45) 2-ベンジル-7-(2-tert-ブチルベンゾオキサゾール-5-イル)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カ

ルボン酸、

(46) 7-(2-tert-ブチルベンゾオキサゾール-6-イル)メトキシ-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(47) 2-ベンジル-7-(2-イソプロピルベンゾオキサゾール-5-イル)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(48) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(ピリジン-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(49) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-[(ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(50) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル、

(51) 2-ベンジル-7-[2-(2-シクロプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(52) 2-(3-メチル-2-ブテニル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(53) 2-(2,2-ジメチルプロピル)-7-[2-(5-メチル-2-tert-ブチルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(54) 2-ベンジル-7-[2-(1-ブテニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3

S) -カルボン酸、

(55) 2-ベンジル-7-[2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-メチル  
オキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

(56) 2-(2,2-ジメチルプロピル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニル  
オキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ  
イソキノリン- (3S) -カルボン酸エチルエステル、

(57) 7-(ベンゾフラン-2-イルメトキシ) -2-ベンジル-1, 2, 3,  
4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

(58) 2-イソブチリル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-  
4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3  
S) -カルボン酸、

(59) 7-[2-(ベンゾフラン-2-イル) エトキシ] -2-ベンジル-1,  
2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

(60) 7-[2-(5-エチルピリジン-2-イル) エトキシ] -2-ヘキサ  
ノイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

(61) 2-カルボキシメチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサ  
ゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン  
- (3S) -カルボン酸、

(62) 2-[3-(メトキシカルボニル) プロピオニル] -7-[2-(5-  
メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4  
-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

(63) 2-[3-(エトキシカルボニル) プロピル] -7-[2-(5-メチ  
ル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テ  
トラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

(64) 2-ベンジル-6-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-  
4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3R

S) -カルボン酸、

(65) 2-(3-アセチルベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(66) 2-(2-アセチルベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、および

(67) 2-ベンジル-7-[(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)メトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸。

10. 一般式[I]のヘテロ環化合物が、上記化合物(1)~(47)のいずれかである請求の範囲9記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

11. 一般式[I]のヘテロ環化合物が、上記化合物(1)~(21)のいずれかである請求の範囲9記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

12. 請求の範囲1~11のいずれかに記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物。

13. 抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改善剤、糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、PPAR媒介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤からなる群より選ばれる、請求の範囲1~11のいずれかに記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬。

14. 請求の範囲1~11のいずれかに記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる抗高血糖剤。

15. 請求の範囲1~11のいずれかに記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる抗高脂血症剤。

16. 請求の範囲1~11のいずれかに記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなるインスリン抵抗性改善剤。

17. 請求の範囲1～11のいずれかに記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる糖尿病合併症治療薬。

18. 請求の範囲1～11のいずれかに記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる糖尿病治療薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08464

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D217/26, 401/12, 405/12, 413/12, 413/14,  
A61K31/472, 31/4725, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D217/26, 401/12, 405/12, 413/12, 413/14,  
A61K31/472, 31/4725, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 98/00403, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 08 January, 1998 (08.01.98), Full text & JP, 2000-515501, A	1-18
X	WO, 93/23378, A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY), 25 November, 1993 (25.11.93), Full text & JP, 7-508266, A	1-6, 12, 13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
24 January, 2001 (24.01.01)

Date of mailing of the international search report  
06 February, 2001 (06.02.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D217/26, 401/12, 405/12, 413/12, 413/14,  
A61K31/472, 31/4725, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 29/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D217/26, 401/12, 405/12, 413/12, 413/14,  
A61K31/472, 31/4725, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 29/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992  
日本国公開実用新案公報 1971-1992  
日本国登録実用新案公報 1994-1996  
日本国実用新案登録公報 1996-2000

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 98/00403, A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 8. 1月. 1998 (08. 01. 98) 全文 & JP, 2000-515501, A	1-18
X	WO, 93/23378, A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 25. 11月. 1993 (25. 11. 93) 全文 & JP, 7-508266, A	1-6, 12, 13

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 01. 01

国際調査報告の発送日

06.02.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4C 9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6247



IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1717, 1645, 1612, 1553.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.43 (9H, s), 2.85-3.15 (2H, m), 3.50-4.15 (3H, m), 3.90 (2H, s),  
5.11 (2H, s), 6.69 (1H, br-s), 6.75 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ),  
7.03 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.10-7.50 (6H, m), 7.65 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ),  
7.71 (1H, br-s).

#### 実施例 5 4

7-(2-tert-ブチルベンゾオキサゾール-6-イル)メトキシ-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1740, 1612, 1560, 1508.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.10 (9H, s), 1.43 (9H, s), 2.79, 3.19 (2H, ABq,  $J=13.6\text{Hz}$ ),  
3.20-3.45 (3H, m), 4.25-4.55 (4H, br), 5.20 (2H, s),  
6.96 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, s), 7.20 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ),  
7.40 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, s).

#### 実施例 5 5

2-ベンジル-7-(2-イソプロピルベンゾオキサゾール-5-イル)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1634, 1587, 1570, 1501.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.37 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.90-3.15 (2H, m), 3.25 (1H, quintet,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
3.50-4.30 (7H, m), 5.11 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.76 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ),  
7.04 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.20-7.50 (6H, m), 7.55-7.65 (1H, m),  
7.70 (1H, s).

#### 実施例 5 6

7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]

2-(ピリジン-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸ナトリウム

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3420, 3177, 1639, 1558, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.34 (3H, s), 2.70-3.05 (4H, m), 3.10-3.60 (3H, m),  
3.98 (2H, br-t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.10-4.25 (2H, m), 6.51 (1H, br-s),  
6.61 (1H, br-d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, br-d,  $J=8.7\text{Hz}$ ),  
7.25-7.65 (5H, m), 7.75-8.00 (2H, m), 8.46 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

実施例 57

7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-[(ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸ナトリウム

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3385, 1624, 1566, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.31, 2.36 (3H, s, s), 2.75-3.05 (2H, m), 3.05-3.30 (2H, m),  
4.00-4.30 (2H, m), 4.50-5.30 (3H, m), 6.60-6.80 (2H, m)  
7.03 (1H, dd,  $J=2.0, 8.5\text{Hz}$ ), 7.30-7.75 (5H, m),  
7.75-8.10 (3H, m), 8.50-8.70 (1H, m).

実施例 58

2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1736, 1639, 1612, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.34 (3H, s), 2.92 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.07 (2H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ),  
3.64 (3H, s), 3.64-4.00 (5H, m), 4.17 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
6.51 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ),

6.98 (1H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.60 (8H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

#### 実施例 59

2-ベンジル-7-[2-(2-シクロプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3470, 1684, 1618, 1583, 1510.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm);

0.70-1.10 (4H, m), 1.80-2.20 (1H, m), 2.16 (3H, s),  
2.60-2.85 (2H, m), 2.90-3.15 (2H, m), 3.50-4.20 (5H, m),  
6.50-6.80 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=8.1Hz), 7.34 (5H, s).

#### 実施例 60

2-(3-メチル-2-ブテニル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3447, 3335, 1670, 1668, 1622, 1556, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm);

1.61 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.70-3.20 (4H, m)  
3.39 (2H, d, J=7.0Hz), 3.50-4.01 (3H, m), 4.16 (2H, t, J=7.0Hz),  
4.35-5.60 (1H, br), 5.25 (1H, br-t), 6.67 (1H, s),  
6.71 (1H, d, J=8.4Hz), 7.02 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.70 (8H, m),  
7.75-8.10 (2H, m).

#### 実施例 61

2-(2,2-ジメチルプロピル)-7-[2-(5-メチル-2-tert-ブチルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1717, 1614, 1566, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

0.97 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.24 (3H, s),  
2.44, 2.68 (2H, ABq, J=13.9Hz),  
2.84 (2H, t, J=6.7Hz), 3.00-3.22 (2H, m), 3.65 (3H, t, J=6.1Hz),  
3.83, 4.08 (2H, ABq, J=15.1Hz), 4.07 (2H, t, J=6.7Hz),  
6.58 (1H, d, J=1.7Hz), 6.72 (1H, dd, J=1.7, 8.4Hz),  
7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.50-8.20 (1H, br)

#### 実施例 6 2

2-ベンジル-7-[2-(1-ブテニル)-5-メチルオキサゾール-4-  
イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-  
カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3470, 1682, 1614, 1585, 1512.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.07 (3H, t, J=7.5Hz), 2.05-2.20 (1H, m), 2.26 (3H, s),  
2.50-3.00 (3H, m), 3.65-4.45 (7H, m), 5.92 (1H, br-s),  
6.17 (1H, d, J=16.3Hz), 6.45-6.85 (3H, m),  
7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.34 (5H, s).

#### 実施例 6 3

2-ベンジル-7-[2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-メチルオキサ  
ゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン  
-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1722, 1614, 1568, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

0.95 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.55 (2H, s), 2.60-3.00 (2H, m),  
3.00-3.30 (2H, m), 3.80-4.40 (7H, m), 6.64 (1H, br-s),  
6.70 (1H, d, J=8.8Hz), 7.02 (1H, d, J=8.8Hz),  
7.32 (5H, s), 7.80 (1H, br-s).

#### 実施例 6 4

2-(2,2-ジメチルプロピル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニル  
オキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキ  
ノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル塩酸塩

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3400, 1744, 1676, 1614, 1589, 1574, 1553, 1508.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.12 (9H, s), 1.23 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.36 (3H, s),  
2.60-3.60 (6H, m), 4.00-4.40 (4H, m), 4.40-6.00 (4H, m),  
6.88 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ),  
7.35-7.70 (8H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

#### 実施例 6 5

7-(ベンゾフラン-2-イルメトキシ)-2-ベンジル-1,2,3,4-  
テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1632, 1587, 1501.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.00-6.50 (1H, br), 2.85-3.15 (2H, m), 3.50-4.10 (3H, m),  
3.91 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.60-7.80 (8H, m), 7.33 (5H, s).

#### 実施例 6 6

2-イソブチリル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-  
イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-  
カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1736, 1639, 1612, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.02 (6H, br-d), 2.35 (3H, s), 2.65-3.30 (5H, m),  
4.00-5.30 (6H, m), 6.60-6.95 (2H, m), 7.09 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ),  
7.25-7.70 (8H, m), 7.70-8.10 (2H, m).

#### 実施例 6 7

7-[2-(ベンゾフラン-2-イル)エトキシ]-2-ベンジル-1,2,

3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1634, 1585, 1501.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.80-3.10 (2H, m), 3.19 (2H, br-t), 3.45-4.10 (3H, m),

3.90 (2H, s), 4.25 (2H, br-t), 6.50-7.80 (9H, m), 7.33 (5H, s).

## 実施例 6 8

7- [2- (5-エチルピリジン-2-イル) エトキシ] -2-ヘキサノイル  
-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

0.87 (3H, br-t), 1.05-1.85 (9H, m), 2.15-2.55 (4H, m),

2.55-3.75 (4H, m), 4.00-4.90 (4H, m), 5.25-5.50 (1H, m),

6.40-7.10 (4H, m), 7.75 (1H, br-d), 8.15 (1H, br-d), 8.52 (1H, br-s).

## 実施例 6 9

2-カルボキシメチル-7- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール  
-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3  
S) -カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1620, 1585, 1556, 1508.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.35 (3H, s), 2.70-3.15 (4H, m), 3.41, 3.65 (2H, ABq,  $J=17.5\text{Hz}$ ),

3.70-4.00 (3H, m), 4.16 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.00-11.00 (1H, br),

6.64 (1H, s), 6.69 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ),

7.20-7.70 (8H, m), 7.70-8.05 (2H, m).

## 実施例 7 0

2- [3- (メトキシカルボニル) プロピオニル] -7- [2- (5-メチル  
-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テト  
ラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1732, 1652, 1554, 1505.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.33 (3H, s), 2.50-3.40 (7H, m), 3.65 (3H, s), 4.07 (2H, br-t),  
4.45-5.50 (3H, m), 5.60-6.20 (1H, br), 6.59 (1H, br-s),  
6.67 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.20-7.60 (3H, m),  
7.80-8.10 (2H, m).

#### 実施例 7 1

2-[3-(エトキシカルボニル)プロピル]-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3375, 1733, 1620, 1555, 1505.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.18 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ); 1.76-2.15 (2H, m), 2.15-2.50 (2H, m),  
2.35 (3H, s), 2.70-3.35 (6H, m), 3.60-4.40 (7H, m),  
5.27 (1H, br-s), 6.61 (1H, br-s), 6.73 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
7.03 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.25-7.55 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

#### 実施例 7 2

2-ベンジル-6-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3RS)-カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1634, 1614, 1499.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.35 (3H, s), 2.65-3.25 (4H, m), 3.40-4.00 (3H, m),  
3.90 (2H, s), 4.17 (2H, br-t), 6.20-10.00 (1H, br),  
6.50-7.00 (2H, m), 6.71 (1H, s), 7.30-7.70 (3H, m),  
7.32 (5H, s), 7.75-8.15 (2H, m).

#### 実施例 7 3

2-(3-アセチルベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキ

サゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1682, 1620, 1508.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.33 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.70-3.20 (4H, m),  
3.50-4.30 (5H, m), 3.97 (2H, s), 6.50-6.90 (2H, m),  
7.02 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.30-8.00 (9H, m).

実施例 7 4

2 - (2-アセチルベンジル) - 7 - [2 - (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1668, 1643, 1614, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.70-3.20 (4H, m),  
3.30-4.30 (5H, m), 6.57 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ),  
6.66 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
7.20-7.75 (7H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

実施例 7 5

2-ベンジル-7 - [(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) メトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3462, 1680, 1614, 1556, 1508.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.41 (3H, s), 2.83-3.20 (2H, m), 3.44-4.20 (5H, m),  
4.91 (2H, s), 6.73 (1H, br-s), 6.77 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ),  
7.34 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.34 (5H, s),  
7.40-7.68 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m).



## 参考例 1

2-tert-ブトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル

(1) 3, 5-ジヨード-L-チロシン・2水和物 25.0 g を濃塩酸 250 ml に懸濁し、1, 2-ジメトキシエタン 18 ml および 37% ホルマリン 20 ml を順に加え、30 分で 75℃ まで昇温した。反応液にさらに濃塩酸 120 ml、1, 2-ジメトキシエタン 9 ml および 37% ホルマリン 10 ml を加え、75℃ で 18 時間攪拌した。析出晶をろ取して 1, 2-ジメトキシエタン 20 ml で洗浄し、7-ヒドロキシ-6, 8-ジヨード-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸 塩酸塩 12.8 g を得た。

7-ヒドロキシ-6, 8-ジヨード-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸 塩酸塩:

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1751, 1599, 1578.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

3.00-3.30 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.30 (1H, dd,  $J=5.9, 9.5\text{Hz}$ ),

7.71 (1H, s).

(2) 上記 (1) で得られた化合物 12.8 g をエタノール 500 ml に懸濁して濃塩酸 10 ml を加え、15 時間還流した。減圧下でエタノールを留去した後、酢酸エチル 300 ml を加え、飽和重曹水 100 ml、飽和食塩水 100 ml で洗浄した。乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去し、7-ヒドロキシ-6, 8-ジヨード-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル 11.11 g を得た。

7-ヒドロキシ-6, 8-ジヨード-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.29 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.80-3.00 (2H, m), 3.30-4.10 (5H, m),

4.23 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, s).

(3) 10% Pd-C 350 mg をメタノール 60 ml に懸濁させ、これにトリエチルアミン 2.0 ml および上記 (2) で得られた化合物 2.80 g を加え、室温、 $29.4 \times 10^4 \text{ Pa}$  ( $3.0 \text{ kgf/cm}^2$ ) で3時間接触水素添加した。Pd-C をろ去し、減圧下でメタノールを留去した。得られた残渣に酢酸エチル 100 ml を加え、飽和食塩水 100 ml で洗浄した。乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去し、7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル 1.14 g を得た。

7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル:

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1732, 1607, 1516.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.28 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.80-3.10 (3H, m), 3.60-3.80 (1H, m),

3.97 (2H, s), 4.05-4.20 (4H, m), 6.43 (1H, s), 6.50-6.80 (1H, m),

6.92 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

(4) 上記 (3) で得られた化合物 1.13 g をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解してジ-tert-ブチルジカーボネート 1.50 g を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 30 ml を加え、飽和食塩水 20 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 1.51 g を得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3260, 1756, 1671, 1615, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.29 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.47 (9H, s), 3.08 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ),

4.21 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.41 (1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ),

4.60-5.25 (1H, m), 4.65 (1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 5.00-6.00 (1H, br),

6.50-6.80 (2H, m), 6.98 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

## 参考例 2

2-tert-ブトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル

参考例 1 と同様にして表題化合物を得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3261, 1755, 1672, 1614, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.47 (9H, s), 3.08 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.63 (3H, s),  
4.40 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 4.60-5.25 (1H, m), 4.66 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ),  
5.60-6.60 (1H, br), 6.50-6.80 (2H, m), 6.99 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

## 参考例 3

2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)エタノール メタンスルホン酸エステル

塩化メチレン 200 ml に 2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)エタノール 20 g およびトリエチルアミン 19.2 ml を加え、これに 0°C でメタンスルホンクロリド 9.52 ml を滴下後、同温で 15 分間攪拌した。10%クエン酸水 200 ml、飽和重曹水 100 ml および飽和食塩水 100 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で塩化メチレンを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 21.45 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

2.53 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.94 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
4.52 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.30-7.50 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

## 参考例 4

2-ベンジル-7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル

参考例 1 の (3) で得られた化合物 8.1 g を N, N-ジメチルホルムアミド 80 ml に溶解し、これにトリエチルアミン 2.0 ml およびベンジルプロ

ミド 4.57 ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水 500 ml を加え、酢酸エチル 200 ml で 2 回抽出した。合わせた酢酸エチル層を飽和食塩水 500 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 10.46 g を得た。

IR  $\nu$  (nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3410, 1717, 1624, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.22 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.06 (2H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 3.66 (1H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ),  
3.78 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.13 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
6.37 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.56 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ),  
6.92 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.50 (5H, m).

#### 参考例 5

#### 2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)エタノール メ タンスルホン酸エステル

(1) 2-(メチルアミノ)エタノール 3.5 ml をテトラヒドロフラン 150 ml に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネート 12.5 g を加え、室温で 20 分間攪拌した。減圧下でテトラヒドロフランを留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)エタノール 6.35 g を得た。

2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)エタノール:

IR  $\nu$  (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3423, 2976, 2934, 2882, 1674.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.43 (9H, s), 2.89 (3H, s), 3.34 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ),  
3.67 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.00-6.00 (1H, br).

(2) 上記 (1) で得られた化合物 505 mg を塩化メチレン 20 ml に溶解してトリエチルアミン 0.5 ml およびメタンスルホンクロリド 0.25 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。塩化メチレン 30 ml を加え、飽和食塩

水 20 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) した。減圧下で塩化メチレンを留去し、表題化合物 720 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

1.46 (9H, s), 2.94 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.54 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ),

4.33 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ).

#### 参考例 6

##### 1-(2-ブロモエチル) インドリン

1, 2-ジブロモエタン 58.0 ml にインドリン 5.0 g およびトリエチルアミン 28.7 ml を加え、90°C で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 200 ml を加え、飽和食塩水 400 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 4.09 g を得た。

IR  $\nu(\text{neat}) \text{ cm}^{-1}$  ; 2924, 2845, 1607, 1489.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

2.99 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ); 3.45 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.49 (4H, s),

6.40-6.75 (2H, m), 6.90-7.20 (2H, m).

#### 参考例 7

##### 1-(2-ブロモエチル) - 6-メトキシカルボニルインドリン

1, 2-ジブロモエタン 15.7 ml に 6-メトキシカルボニルインドリン 2.41 g およびトリエチルアミン 7.8 ml を加え、90°C で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 150 ml を加え、飽和食塩水 300 ml で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 1.71 g を得た。

IR  $\nu(\text{neat}) \text{ cm}^{-1}$  ; 1713, 1611, 1499.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ;

3.03 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.53 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.53 (4H, s),

3.88 (3H, s), 6.00-6.20 (2H, m), 7.39 (1H, dd,  $J=1.5, 7.8\text{Hz}$ ).

### 試験例 1 血糖低下作用（方法 A）

インスリン抵抗性により糖尿病を発症し、高血糖および高インスリン血症を示す自然発症糖尿病モデルである、雄性 K K - A' マウスの尾静脈より非絶食下で採血し、市販測定キット（グルコース C I I - テストワコー、和光純薬製）を用い血漿中のグルコースを測定した。各群の血漿中のグルコースの平均値と標準偏差がほぼ等しくなるように、1 群 5 匹として対照群と投与群とに割り付けた。翌日から各被験化合物を 5 % アラビアゴム溶液に懸濁もしくは溶解し、4 日間にわたり投与群に連日経口投与した。対照群には 5 % アラビアゴム溶液を経口投与した。最終投与約 24 時間後に非絶食下で尾静脈より採血し、血漿中のグルコースを測定した。血糖低下率は以下の式より求めた。結果を表 1 に示す。

血糖低下率（%）＝〔（対照群の血漿グルコース平均値－被験化合物投与群の血漿グルコース平均値）／対照群の血漿グルコース平均値〕×100

表1 血糖低下作用(方法A)

被験化合物	投与量 (mg/kg)	血糖低下率 (%)	被験化合物	投与量 (mg/kg)	血糖低下率 (%)
実施例 2	10	38.3	実施例40	30	46.3
	30	60.6	実施例41	30	11.1
実施例 3	30	11.8	実施例42	10	27.6
実施例 5	10	34.1		30	49.6
	30	43.4	実施例43	30	27.5
実施例 6	10	10.7	実施例44	30	48.0
	30	12.2	実施例45	30	12.6
実施例 7	10	11.4	実施例46	30	28.6
	30	17.4	実施例48	30	16.1
実施例 9	30	20.3	実施例49	30	11.1
実施例12	10	12.0	実施例50	30	11.4
実施例16	30	34.5	実施例51	30	20.0
実施例18	30	39.7	実施例52	30	26.3
実施例21	30	43.4	実施例53	30	13.6
実施例23	10	24.3	実施例54	30	10.8
	30	42.9	実施例55	30	13.9
実施例32	30	36.4	実施例58	30	19.1
実施例33	30	38.8	実施例67	30	10.6
実施例34	30	23.5	実施例69	30	12.5
実施例35	30	22.1	実施例70	30	15.2
実施例36	30	28.4	実施例71	30	10.5
実施例37	30	11.1	実施例72	30	15.9
実施例38	30	28.0	実施例73	30	14.8
実施例39	30	30.7			

## 試験例2 血糖低下作用(方法B)

インスリン抵抗性により糖尿病を発症し、高血糖および高インスリン血症を示す自然発症糖尿病モデルである、雄性KK-A<sup>y</sup>マウスの尾静脈より非絶食下で採血し、市販測定キット(グルコースCII-テストワコー、和光純薬製)を用いて血漿中のグルコースを測定した。各群の血漿中のグルコースの平均値

と標準偏差がほぼ等しくなるように、1群5匹として対照群と投与群とに割り付けた。翌日から粉末飼料（CE-2、クレア）に各被験化合物を0.1（w/w）%混合し、4日間にわたり混餌投与した。対照群には通常粉末飼料を与えた。5日目に非絶食下で尾静脈より採血し、血漿中のグルコースを測定した。血糖低下率は、以下の式より求めた。結果を表2に示す。

血糖低下率（%）＝〔（対照群の血漿グルコース平均値－被験化合物投与群の血漿グルコース平均値）／対照群の血漿グルコース平均値〕×100

表2 血糖低下作用(方法B)

被験化合物	血糖低下率(%)
実施例 2	69.2
実施例10	42.4

### 試験例3 トリグリセリド低下作用

インスリン抵抗性により糖尿病を発症し、高血糖および高インスリン血症を示す自然発症糖尿病モデルである、雄性KK-A<sup>y</sup>マウスの尾静脈より非絶食下で採血し、市販測定キット（トリグリセリドG-テストワコー、和光純薬製）を用いて血漿中のトリグリセリドを測定した。各群の血漿中のトリグリセリドの平均値と標準偏差がほぼ等しくなるように、1群5匹として対照群と投与群とに割り付けた。翌日から各被験化合物を5%アラビアゴム溶液に懸濁もしくは溶解し、4日間にわたり投与群に連日経口投与した。対照群には5%アラビアゴム溶液を経口投与した。最終投与約24時間後に非絶食下で尾静脈より採血し、血漿中のトリグリセリドを測定した。トリグリセリドの低下率は以下の式より求めた。結果を表3に示す。

トリグリセリド低下率（%）＝〔（対照群の血漿トリグリセリド平均値－被験化合物投与群の血漿トリグリセリド平均値）／対照群の血漿トリグリセリド平均値〕×100



表3 トリグリセリド低下作用

被験化合物	投与量 (mg/kg)	トリグリセリド 低下率(%)	被験化合物	投与量 (mg/kg)	トリグリセリド 低下率(%)
実施例 2	10	39.5	実施例38	30	30.0
	30	54.3	実施例39	30	15.6
実施例 4	10	14.3	実施例40	30	36.1
実施例 5	30	30.9	実施例42	30	31.6
実施例11	10	11.2	実施例43	30	20.9
実施例12	10	22.9	実施例44	30	19.1
実施例16	30	19.8	実施例49	30	17.0
実施例18	30	45.5	実施例50	30	35.7
実施例21	30	24.4	実施例51	30	10.7
実施例23	10	30.4	実施例52	30	26.6
	30	50.4	実施例56	30	14.0
実施例32	30	32.5	実施例58	30	24.7
実施例33	30	42.0	実施例59	30	13.7
実施例34	30	17.3	実施例69	30	15.2
実施例35	30	12.4	実施例72	30	24.0
実施例36	30	13.7	実施例73	30	15.4

#### 試験例4 インスリン抵抗性糖尿病マウスにおける血糖およびインスリン低下作用

インスリン抵抗性により糖尿病を発症し、高血糖および高インスリン血症を示す自然発症糖尿病モデルである、KK-A<sup>y</sup>マウスを用いてインスリン抵抗性改善作用を調べた。12週齢の雄性KK-A<sup>y</sup>マウスの尾静脈より非絶食下で採血し、市販測定キット（グルコースCIIーテストワコー、和光純薬製）を用いて血漿中のグルコースを測定した。各群の血漿中のグルコースおよび体重の平均値と標準偏差がほぼ等しくなるように、1群5匹として対照群と投与群とに割り付けた。投与群に、翌日から5%アラビアゴム水溶液に懸濁した被験化合物10mg/kgを1日1回、4日間経口投与した。対照群には5%アラビアゴム水溶液を経口投与した。最終投与24時間後に非絶食下で尾静脈より採

血し、血漿中のグルコースおよびインスリン濃度を測定した。結果を表4に示す。

即ち、各被験化合物は10 mg/kgで血漿中のグルコースを低下させ、同時に血漿中のインスリン濃度を減少させた。これは被験化合物がインスリン分泌作用によるのではなく、インスリン感受性増強作用（インスリン抵抗性改善作用）により血糖を低下させ、ひいては高インスリン血症を改善することを示している。

表 4 血糖およびインスリン低下作用

被験化合物	被験化合物の 投与量 (mg/kg)	血糖 (mg/dl)	インスリン (ng/ml)
対照群	0	507	43
実施例 2	10	313	26
実施例23	10	382	28
実施例32	10	402	30
実施例42	10	308	27

#### 試験例5 3T3-L1細胞におけるトリグリセリド蓄積促進作用

80% confluent状態の3T3-L1細胞の培養培地を除き、0.25%トリプシン-EDTA溶液で細胞を剥離した。5%FBS-DMEM(除いた培地と等量)加え、得られた細胞浮遊液を25℃、100×gで1分遠心分離し、細胞を沈殿させて上清を除いた。細胞を適量の5%FBS-DMEM培地に再懸濁して細胞数をカウントした。1×10<sup>5</sup> cells/mlとなるように5%FBS-DMEM培地で調製して24穴プレートに1mlずつ分注した。37℃、5%CO<sub>2</sub>通気条件で2日間培養し、post confluent状態であることを確認し、培養上清を0.5mM-IBMX含有培地に交換して2日間培養した後、10ng/mlインスリンおよび10<sup>-7</sup>Mの被験化合物含有培地に交換してさらに4日間培養した。培養上清を除去後、細胞を0.

1% SDS 溶液で融解し、トリグリセリドの量を測定した。被験化合物のインスリン増強作用によるトリグリセリド蓄積率(%)を以下の式から求めた。得られた結果を表5に示す。

$$[(\text{被験化合物添加時のトリグリセリド量} - \text{対照のトリグリセリド量}) / \text{対照のトリグリセリド量}] \times 100$$

表 5 トリグリセリド蓄積促進作用

被験化合物	トリグリセリド蓄積率(%)	被験化合物	トリグリセリド蓄積率(%)
実施例 2	260.4	実施例33	222.5
実施例 5	233.0	実施例37	277.3
実施例 8	275.5	実施例39	258.0
実施例16	288.9	実施例40	231.0
実施例21	284.9	実施例42	193.6
実施例23	214.2	実施例62	327.8
実施例32	181.2		

#### 発明の効果

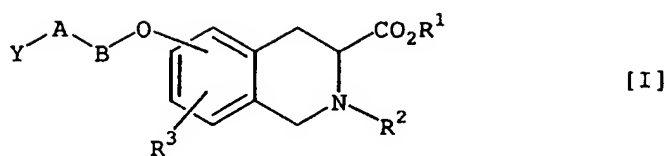
本発明のヘテロ環化合物[I]およびその医薬上許容される塩は、優れた血糖および血中脂質低下作用、インスリン抵抗性改善作用およびPPAR活性化作用を示し、抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改善剤、糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、PPAR媒介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤として有用である。即ち、糖尿病、糖尿病の合併症、高脂血症、動脈硬化症、高血糖症、インスリン抵抗性耐糖能不全に起因する疾病、インスリン抵抗性に起因する疾病、肥満症、炎症、PPAR媒介疾患およびX症候群の、治療および予防に有用である。本発明のヘテロ環化合物[I]は、これまでのインスリン抵抗性改善剤の有効成分と用いられてきた化合物と全く異なった構造を有しており、これらを提供することにより、抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改

善剤、糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、PPAR媒介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤に多様性を持たせ、選択範囲を広げることになる。

本出願は日本で出願された平成11年特許願第345543号および特願2000-295108を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含するものである。

## 請求の範囲

## 1. 一般式[I]



(式中、 $R^1$ は水素原子または低級アルキルを示し、

$R^2$ は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよい複素環アルキルまたは $-COR^4$  (式中、 $R^4$ は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアリールアルキルまたは置換基を有していてもよい複素環残基を示す) を示し、

$R^3$ は水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシを示し、

Aは単結合または $>N-R^5$  (式中、 $R^5$ は水素原子または低級アルキルを示す) を示し、

Bは低級アルキレンを示し、

Yは置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環残基を示す)

で表されるヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

## 2. 一般式[I]中、

$R^1$ が水素原子または低級アルキルであり、

$R^2$ が水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールアルキルまたは $-COR^4$  (式中、 $R^4$ は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を

有していてもよいアリールアルキルである) であり、  
R<sup>3</sup>が水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシであり、  
Aが単結合または $>N-R^5$  (式中、R<sup>5</sup>は水素原子または低級アルキルである)  
であり、  
Bが低級アルキレンであり、かつ  
Yが置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香  
族複素環残基である、  
請求の範囲 1 記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

3. 一般式[I]中、

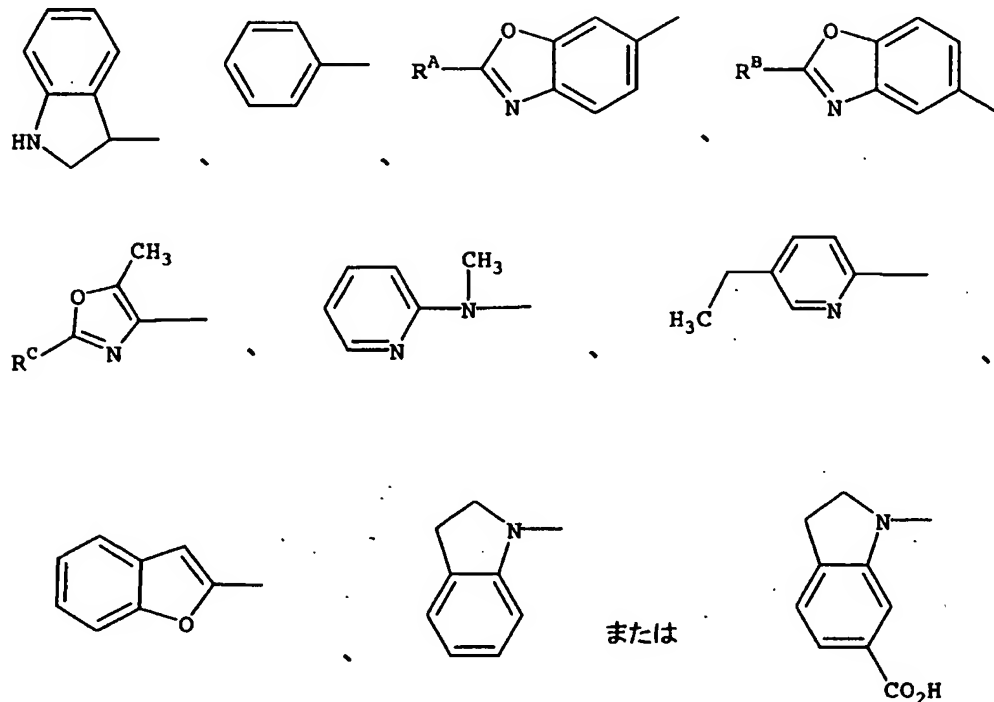
R<sup>1</sup>が水素原子または低級アルキルであり、  
R<sup>2</sup>が水素原子、アルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよ  
いアリールアルキル、アルケニル、アルキニル、複素環アルキルまたは $-CO$   
R<sup>4</sup> (式中、R<sup>4</sup>はアルキル、アルケニルまたはアリールである) であり、  
R<sup>3</sup>が水素原子または低級アルコキシであり、  
Aが単結合または $>N-R^5$  (式中、R<sup>5</sup>は低級アルキルである) であり、  
Bが低級アルキレンであり、かつ  
Yがアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素残基である、  
請求の範囲 1 記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

4. 一般式[I]中、

R<sup>1</sup>が水素原子または低級アルキルであり、  
R<sup>2</sup>が水素原子、アルキル、シクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよ  
いアリールアルキルまたは $-COR^4$  (式中、R<sup>4</sup>はアルキルまたはアリールで  
ある) であり、  
R<sup>3</sup>が水素原子であり、  
Aが単結合または $>N-R^5$  (式中、R<sup>5</sup>は低級アルキルである) であり、  
Bが低級アルキレンであり、かつ  
Yが置換基を有していてもよい芳香族複素残基である、

請求の範囲 1 記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

5. 一般式[I]において、Y-A-が



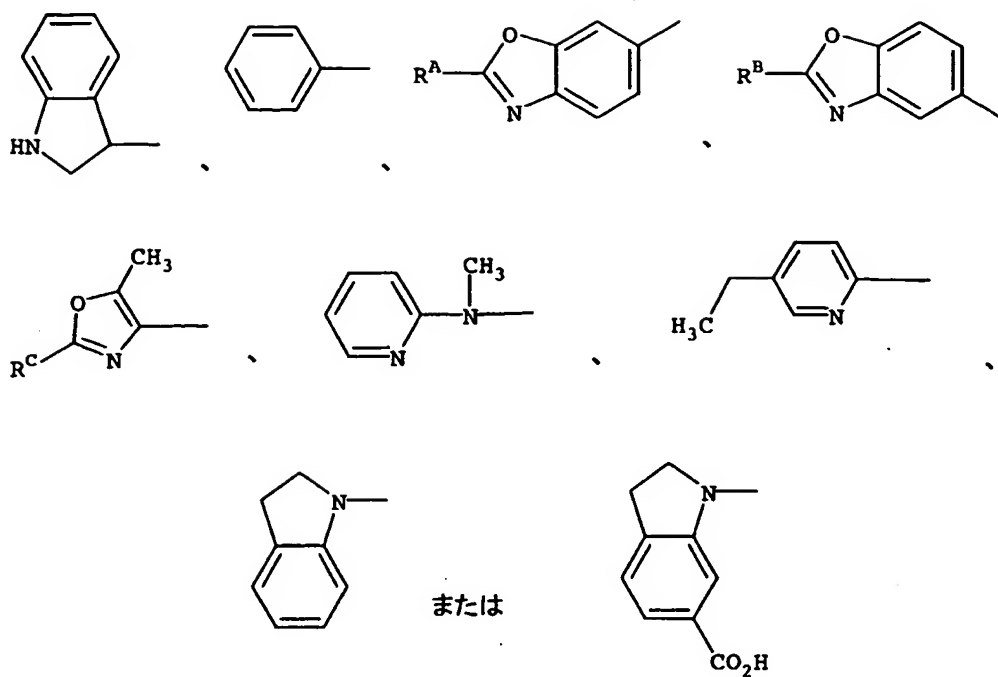
(式中、 $R^A$ はイソプロピルまたはtert-ブチルを示し、

$R^B$ はイソプロピルまたはtert-ブチルを示し、

$R^C$ はイソプロピル、tert-ブチル、フェニル、チオフェン-2-イル、2-メチルプロベニル、3-ブテニル、シクロプロピル、1-ブテニルまたは2,2-ジメチルプロピルを示す)

である請求の範囲 1 記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

6. 一般式[I]において、Y-A-が



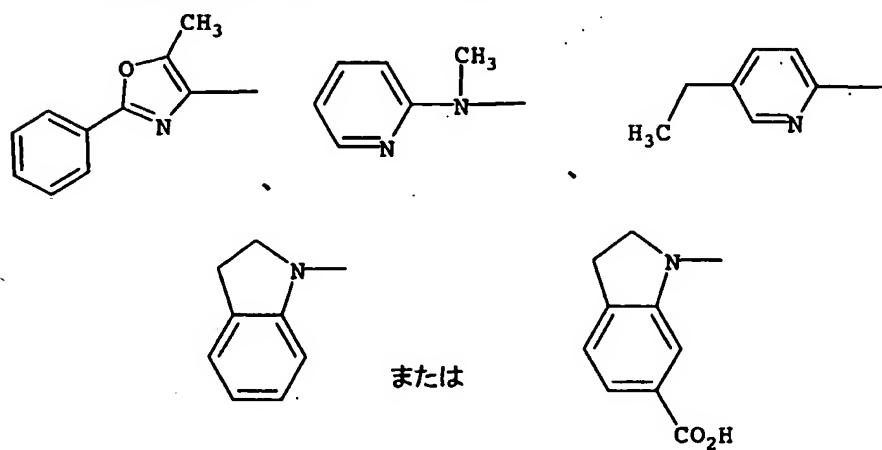
(式中、 $R^A$ はイソプロピルまたはtert-ブチルを示し、

$R^B$ はイソプロピルまたはtert-ブチルを示し、

$R^C$ はイソプロピル、tert-ブチル、フェニル、チオフェン-2-イル、2-メチルプロベニルまたは3-ブテニルを示す)

である請求の範囲1記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

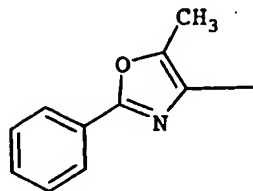
7. 一般式[I]において、Y-A-が





である請求の範囲 1 記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

8. 一般式[I]において、Y-A-が



である請求の範囲 1 記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

9. 一般式[I]のヘテロ環化合物が、下記化合物(1)～(67)のいずれかである請求の範囲 1 記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩；

(1) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(2) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(3) 2-アセチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(4) 2-メチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(5) 2-ヘキサノイル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(6) 2-ヘキシル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(7) 2-イソブチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

ーカルボン酸、

(8) 2-シクロヘキシルメチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(9) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(3-フェニルプロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(10) 2-ベンゾイル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(11) 2-ベンジル-7-[2-(N-メチル-N-(ピリジン-2-イル)アミノ)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(12) 2-ベンジル-7-[2-(5-エチル-ピリジン-2-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(13) 2-ベンジル-7-[2-(インドリン-1-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(14) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル、

(15) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル、

(16) 2-(4-メトキシベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(17) 2-(4-メトキシベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニ

ルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル、

(18) 2-(4-メチルベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(19) 2-(4-メチルベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸エチルエステル、

(20) 2-ベンジル-7-[2-(6-カルボキシインドリン-1-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(21) 2-(4-フルオロベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(22) 2-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(23) 2-(2, 2-ジメチルプロピル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(24) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-tert-ブチルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(25) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-(チオフェン-2-イル)オキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(26) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-イソプロピルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3

S) -カルボン酸、

(27) 2-ブチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(28) 2-ベンジル-7-{2-[5-メチル-2-(2-メチルプロベニル)オキサゾール-4-イル]エトキシ}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(29) 2-ベンジル-7-{2-[2-(3-ブテニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル]エトキシ}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(30) 2-アリル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(31) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(2-プロビニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(32) 2-(2-ブテニル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(33) 2-ベンジル-7-[(インドリン-3-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(34) 2-(3-ブテニル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(35) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-ペンタノイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(36) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(4-ペンテノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(37) 2-(3-メチル-2-ブテノイル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(38) 2-(3,3-ジメチルブチリル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(39) 2-ベンジル-7-メトキシ-6-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3RS)-カルボン酸、

(40) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(ピリジン-2-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(41) 2-ベンジル-7-(3-メチル-3-フェニルブトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(42) 2-ベンジル-7-(3,3-ジメチル-4-フェニルブトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(43) 2-ベンジル-7-(2-イソプロピルベンゾオキサゾール-6-イル)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(44) 2-ベンジル-7-(2-tert-ブチルベンゾオキサゾール-6-イル)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(45) 2-ベンジル-7-(2-tert-ブチルベンゾオキサゾール-5-イル)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カ

ルボン酸、

(46) 7-(2-tert-ブチルベンゾオキサゾール-6-イル)メトキシ-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(47) 2-ベンジル-7-(2-イソプロピルベンゾオキサゾール-5-イル)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(48) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(ピリジン-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(49) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-[(ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(50) 2-ベンジル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル、

(51) 2-ベンジル-7-[2-(2-シクロプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(52) 2-(3-メチル-2-ブテニル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(53) 2-(2,2-ジメチルプロピル)-7-[2-(5-メチル-2-tert-ブチルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(54) 2-ベンジル-7-[2-(1-ブテニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3

S) -カルボン酸、

(55) 2-ベンジル-7-[2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-メチル  
オキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノ  
リン- (3S) -カルボン酸、

(56) 2-(2,2-ジメチルプロピル)-7-[2-(5-メチル-2-フェ  
ニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ  
イソキノリン- (3S) -カルボン酸エチルエステル、

(57) 7-(ベンゾフラン-2-イルメトキシ)-2-ベンジル-1, 2, 3,  
4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

(58) 2-イソブチリル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾ  
ール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3  
S) -カルボン酸、

(59) 7-[2-(ベンゾフラン-2-イル) エトキシ]-2-ベンジル-1,  
2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

(60) 7-[2-(5-エチルピリジン-2-イル) エトキシ]-2-ヘキサ  
ノイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

(61) 2-カルボキシメチル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサ  
ゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン  
- (3S) -カルボン酸、

(62) 2-[3-(メトキシカルボニル) プロピオニル]-7-[2-(5-  
メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-  
テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

(63) 2-[3-(エトキシカルボニル) プロピル]-7-[2-(5-メチ  
ル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テ  
トラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

(64) 2-ベンジル-6-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-  
4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3R

S) -カルボン酸、

(65) 2-(3-アセチルベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

(66) 2-(2-アセチルベンジル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、および

(67) 2-ベンジル-7-[(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)メトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸。

10. 一般式[I]のヘテロ環化合物が、上記化合物(1)~(47)のいずれかである請求の範囲9記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

11. 一般式[I]のヘテロ環化合物が、上記化合物(1)~(21)のいずれかである請求の範囲9記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩。

12. 請求の範囲1~11のいずれかに記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物。

13. 抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改善剤、糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、PPAR媒介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤からなる群より選ばれる、請求の範囲1~11のいずれかに記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬。

14. 請求の範囲1~11のいずれかに記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる抗高血糖剤。

15. 請求の範囲1~11のいずれかに記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる抗高脂血症剤。

16. 請求の範囲1~11のいずれかに記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなるインスリン抵抗性改善剤。



17. 請求の範囲 1～11 のいずれかに記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる糖尿病合併症治療薬。

18. 請求の範囲 1～11 のいずれかに記載のヘテロ環化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる糖尿病治療薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08464

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D217/26, 401/12, 405/12, 413/12, 413/14,  
A61K31/472, 31/4725, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D217/26, 401/12, 405/12, 413/12, 413/14,  
A61K31/472, 31/4725, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 98/00403, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 08 January, 1998 (08.01.98), Full text & JP, 2000-515501, A	1-18
X	WO, 93/23378, A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY), 25 November, 1993 (25.11.93), Full text & JP, 7-508266, A	1-6, 12, 13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
24 January, 2001 (24.01.01)

Date of mailing of the international search report  
06 February, 2001 (06.02.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D217/26, 401/12, 405/12, 413/12, 413/14,  
A61K31/472, 31/4725, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 29/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D217/26, 401/12, 405/12, 413/12, 413/14,  
A61K31/472, 31/4725, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 29/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992

日本国公開実用新案公報 1971-1992

日本国登録実用新案公報 1994-1996

日本国実用新案登録公報 1996-2000

## 国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 98/00403, A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 8. 1月. 1998 (08. 01. 98) 全文 & JP, 2000-515501, A	1-18
X	WO, 93/23378, A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 25. 11月. 1993 (25. 11. 93) 全文 & JP, 7-508266, A	1-6, 12, 13

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 01. 01

国際調査報告の発送日

06.02.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6247

